

Beiträge zur Synthese makrocyclischer Ketone

vorgelegt von

Harry Lütke

aus Nürnberg

*Diss
Erlangen
1905*

Beiträge zur Synthese
makrocyclischer Ketone

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Harry Lütke
aus Nürnberg

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaft-
lichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1985

Vorsitzender der

Promotionskommission: Professor Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatte: Professor Dr. H. J. Bestmann

Zweitberichterstatte: Professor Dr. K. Geibel

Meiner lieben Frau Tina

in Dankbarkeit

gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	2
2.1. Tierische, ketogruppenenthaltende Naturstoffe	2
2.1.1. Moschus	2
2.1.2. Zibeton	3
2.2. Bakterielle, ketogruppenenthaltende Naturstoffe	3
2.2.1. Zearalenon	3
2.2.2. Curvularin	4
2.2.3. Resorcyclid	5
3. Spezieller Teil	6
3.1. Reaktion von Carbonsäuren mit N-Phenyl- keteniminyliden-triphenylphosporan	6
3.2. Allgemeines Syntheseschema zur Darstellung makrocyclischer Ketone	7
3.3. Darstellung zweifach ungesättigter makro- cyclischer Ketone	11
3.3.1. Darstellung von 2,9-Cyclotridecadien- 1-on (25a)	13
3.3.2. Darstellung von 2,10-Cyclotetradecadien- 1-on (25b)	16
3.3.3. Darstellung von 2,11-Cyclopentadecadien- 1-on (25c)	19
3.3.4. Darstellung von 2,12-Cyclohexadecadien- 1-on (25d)	22
3.4. Vergleich der synthetisierten Ketone	25

	<u>Seite</u>
3.5. Theorie der Wittig-Reaktion bezüglich der zu erwartenden Isomeren	26
3.6. Darstellung von Muscon (1)	29
3.7. Darstellung von Zibeton (2)	31
3.8. Darstellung von Zearalenon (3)	34
3.9. Vergleich der neuen Zearalenonsynthese mit den Literatur-Synthesen	39
3.10. Versuche zur Darstellung von Zearalenon (3)	46
3.11. Synthese der Bausteine für Curvularin und Resorcyliid	52
3.11.1. Homophthalsäure-Derivat (85)	52
3.11.2. Alkoholkomponente (92)	54
3.12. Darstellung von Curvularin (4)	56
3.13. Darstellung von Resorcyliid (6)	59
4. Experimenteller Teil	61
4.2. Darstellung von N-Phenyl-keteniminyliiden- triphenylphosphoran (7)	62
4.3. Darstellung von Acyl-Yliiden aus Carbon- säuren und N-Phenyl-keteniminyliiden- triphenylphosphoran	62
4.4. Cyclisierungsmethode A	63
4.5. Cyclisierungsmethode B	66
4.6. Variante der Cyclisierungsmethode A	68
4.7. Darstellung von ω -Ester-Aldehyden durch Ozonolyse	68
4.8. Darstellung von ω -Acetal-Ester durch Acetalisierung	70
4.9. Darstellung von ω -Acetal-Aldehyden durch Reduktion mit Red-Al	71

	<u>Seite</u>
4.10. Olefinierung nach Wittig	74
4.11. Acetalspaltung durch saure Hydrolyse	78
4.12. Darstellung von 14-Methyl-5-cyclopenta- decen-1-on (44) durch Methylierung mit Methyl-Lithium	81
4.13. Hydrierung mit Wasserstoff an Pd/C	82
4.14. Hydrierung mit Red-Al	83
4.15. Diels-Alder-Reaktion mit silyliertem Dien (50)	84
4.16. Darstellung von 4,6-Dimethoxyphthalsäure (52)	85
4.17. Darstellung von 2-Carbomethoxymethyl-4- benzyloxy-6-methoxy-benzoessäure- methylester (83)	86
4.18. Alkalische Esterverseifung	86
4.19. Darstellung der Anhydride	88
4.20. Darstellung von 2-Formyl-4,6-dimethoxy- benzoessäure (54)	89
4.21. Veresterung nach Hassner	90
4.22. Darstellung der Halbestere	92
4.23. Darstellung von Zearalenon	95
5. Zusammenfassung	96
6. Literaturverzeichnis	99

1. Einleitung

Unter den Naturstoffen befinden sich viele, die einen Makrocyclus mit einer Ketogruppe enthalten. Es mangelte nicht an unzähligen Versuchen, diese cyclischen Ketone in mehr oder weniger guten Ausbeuten zu synthetisieren.

Die vorliegende Arbeit soll über leichtere und bessere Möglichkeiten zur Synthese makrocyclischer Ketone bzw. Ketogruppen enthaltender Makrocyclen berichten. Die Synthese erfolgt über eine intramolekulare Wittig-Reaktion mit Acyl-Yliden, die aus der Reaktion von Carbonsäuren und N-Phenylketeniminylden-triphenylphosphoran gebildet werden.

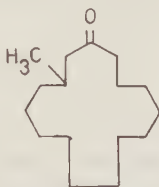
2. Allgemeiner Teil

2.1. Tierische, ketogruppenenthaltende Naturstoffe

2.1.1. Moschus

Das Wort Moschus stammt vom altindischen Wort "muskas", d.h. Hoden, ab und wurde im Mittelalter auch als "Bisam" benannt¹⁾. Moschus ist eine der am stärksten riechenden Substanzen, die es gibt, und ist ein Brunftsekret am Bauch befindlicher Drüsen des männlichen Moschustieres. Der Moschusbeutel der hasenähnlichen, geweihlosen, im asiatischen Hochland lebenden Hirschart, enthält bei den geschlechtsreifen Tieren ca. 30 g eines salbigen, stechend riechenden Sekrets, aus dem der eigentliche Moschusduftträger (etwa 1,2 %) gewonnen wird.

Die Strukturanalyse des Muscons (1) erfolgte im Jahr 1926 durch L. Ruzicka²⁾.



Muscon (1)

2.1.2. Zibeton

Das Wort Zibet stammt vom arabischen Wort "zabād", d.h. Schaum, ab¹⁾ und wird von den in Afrika und Asien lebenden Zibetkatzen, beiderlei Geschlechtes, gewonnen. Das im gereinigten Zustand moschusartig riechende Sekret (2,5 - 3 % des Gesamtsekretes)

wird von zwei Drüsen in Afternähe zur Geschlechtsanlockung ausgeschieden. Da die Drüsen auch durch äußeren Druck entleert werden können, brauchen diese Tiere zur Gewinnung der Droge nicht getötet zu werden und werden so in Gehegen gezüchtet.

Die Strukturanalyse des Zibetons (2) erfolgte im Jahr 1926 durch L. Ruzicka³⁾.

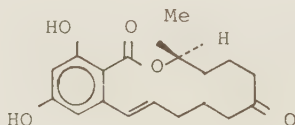


Zibeton (2)

2.2. Bakterielle, ketogruppenenthaltende Naturstoffe

2.2.1. Zearalenon

1962 wurde aus verschimmeltem Mais ein Pilz der Art "Gibberella zeae" isoliert⁴⁾, der bei Schweinen, die mit diesem Mais gefüttert werden, schwere Schäden hervorruft: Veränderung und Vergrößerung der weiblichen Geschlechtsorgane und bei männlichen Tieren Ausbildung sekundärer weiblicher Merkmale. Die Strukturaufklärung von Zearalenon (3) erfolgte durch W. H. Urry et al.⁵⁾. D. Taub et al. bestimmte 1967 die absolute Konfiguration als "S"⁶⁾.

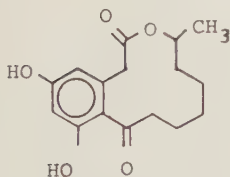


(-) - S - Zearalenon (3)

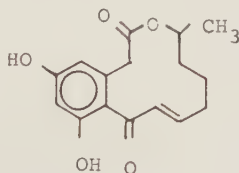
Aufgrund der anabolischen und uterotropischen Aktivität dieses interessanten Naturstoffes fehlte es nicht an Versuchen zu einer Totalsynthese; bisher gab es aber nur fünf erfolgreiche^{6, 7, 8, 9, 10)}.

2.2.2. Curvularin

Im Jahre 1956 wurden aus einem Schimmelpilz der Art "Curvularia" zwei Komponenten, eine davon im Überschuß, isoliert¹¹⁾. Die Komponente im Überschuß erhielt den Namen "Curvularin (4)", und die Strukturaufklärung erfolgte 1959¹²⁾. Die zweite Komponente erwies sich 1967 als " $\alpha\beta$ -Dehydrocurvularin (5)"¹³⁾.



Curvularin (4)



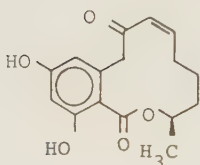
$\alpha\beta$ -Dehydrocurvularin (5)

In biologischen Versuchen zeigte es sich, daß die Verbindung (5) wesentlich stärker als (4) die Sporulation des Pilzes "Alternaria tomato" hemmt¹⁴⁾. Weitere Untersuchungen führten zu dem Schluß, daß die Hemmaktivität von (5) auf die $\alpha\beta$ -ungesättigte Ketogruppe zurückzuführen ist¹⁴⁾. Andere biologische Wirkungen sind bisher noch nicht veröffentlicht.

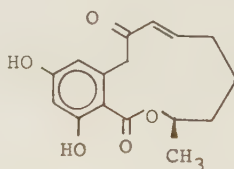
2.2.3. Resorcyliid

Aus einer bisher nicht identifizierten Art des Pilzes "Penicillium" wurden 1978 zwei neue aktive Komponenten, "cis- und trans-Resorcyliid (6)", isoliert¹⁵⁾. Sie erwiesen sich als Wachstumsinhibitoren, dabei unterbindet die aktivere trans-Form nahezu gänzlich die Wurzelbildung von Chinakohl, Salat und Reis.

Weitere biologische Untersuchungen sind noch im Gange.



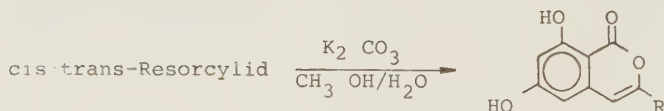
cis-Resorcyliid (6)



trans-Resorcyliid (6)

Die absolute Konfiguration wurde als "S"-Form bestimmt¹⁵⁾.

Durch Bestrahlung mit Fluoreszenz-Licht bei 25°C läßt sich die trans-Form in die cis-Form überführen. Bei milder alkalischer Behandlung lassen sich beide Formen in Isocumarin-Derivate überführen:

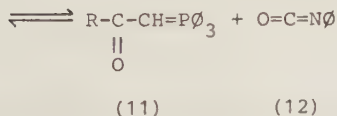
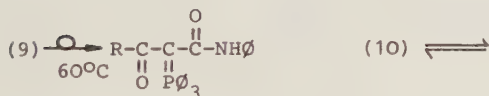
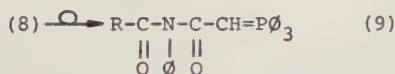
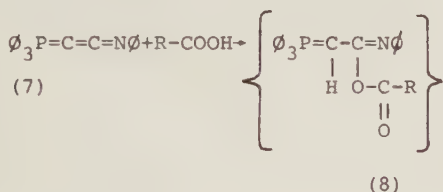


Vollständige Synthesen gab es bisher noch nicht.

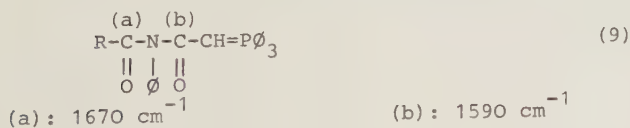
3. Spezieller Teil

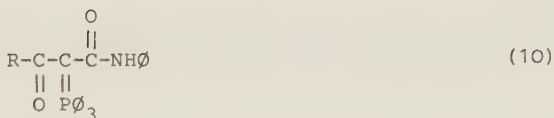
3.1. Reaktion von Carbonsäuren mit N-Phenylketeniminyliden-triphenylphosphoran

N-Phenyl-keteniminyliden-triphenylphosphoran (7) addiert Carbonsäuren primär zu den nicht isolierbaren Phosphoranen (8), die sich durch O-N-Acylwanderung in (9) umwandeln. Beim Erwärmen auf 60°C lagern sich die Verbindungen (9) durch intramolekulare C-Acylierung in Acyl-(N-phenylcarbamoyl)-ylide (10) um^{16, 17)}.

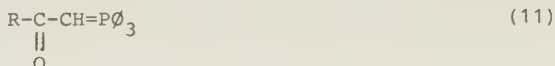


Die Charakterisierung der einzelnen Umlagerungsprodukte ist anhand der deutlich unterschiedlichen Carbonylfrequenzen im IR-Spektrum möglich^{16, 18)}



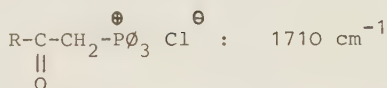


Dublett bei 1600 cm^{-1} , sehr stark bei 1510 cm^{-1}



1510 cm^{-1}

zum Vergleich:

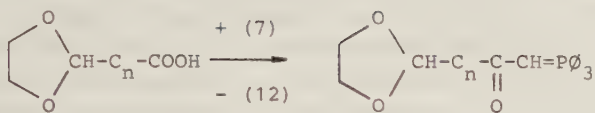


Erhitzt man (10) in siedendem Toluol, so spaltet es in einer Gleichgewichtsreaktion Phenylisocyanat (12) ab. Daneben entsteht das Acyl-Ylid (11). Das Gleichgewicht läßt sich durch Zusatz eines Alkohols in Richtung Acyl-Ylid verschieben. Aus (12) entsteht dann ein Urethan.

3.2. Allgemeines Syntheseschema zur Darstellung makrocyclischer Ketone

Aufgrund des Grundgedankens der Synthese, der intramolekularen Wittig-Reaktion^{19, 20}, und der Reaktion von Carbonsäuren mit N-Phenyl-keteniminyliden-triphenylphosphoran (7) ergeben sich zwei Möglichkeiten der Durchführung:

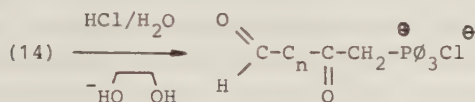
Methode A



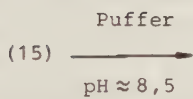
$$n = 10 \dots 14$$

(13)

(14)

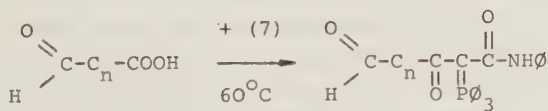


(15)



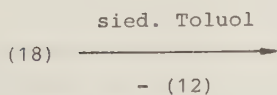
(16)

Methode B



$$n = 10 \dots 14$$

(18)



(16)

Bei Methode A wird an Acetal-Säuren vom Typ (13) (7) addiert und durch Kochen in Toluol mit Zusatz von etwas Äthanol das Acyl-Ylid (14) gebildet. Das entstehende Urethan wird mittels einer Säulenchromatographie abgetrennt. (14) wird in wäßriger, verd. HCl, mit Zusatz von THF, in Lösung gebracht. Dabei bilden sich unter Abspaltung der Acetalgruppe die Phosphoniumchloride (15). Man erkennt dies im IR-Spektrum an den Banden bei 1710 cm^{-1} für die Acyl-Ylid-Phosphoniumchlorid-Funktion, bei 1720 cm^{-1} für die Aldehyd-Funktion. Tropft man die Lösung von (15) langsam in eine Pufferlösung vom $\text{pH} \approx 8.5$, so bildet sich aus der Phosphoniumchlorid-Gruppe eine Acyl-Ylid-Gruppe, die durch intramolekulare (E)-stereo-spezifische Wittig-Reaktion in die (E)-ungesättigten, makrocyclischen Ketone (16) übergeht. Die Ausbeute bei der Ringschlußreaktion steigt vom 13-gliedrigen zum 17-gliedrigen Ring an. Der Vorteil der Methode A liegt darin, daß

a) die Acyl-Ylide frei von Nebenprodukten und Verunreinigungen erhalten werden,

b) die Cyclisierung auch dann funktioniert, wenn in den Aldehyd-Säuren aufgrund der Isolierung und Reinigung die Aldehyd-Gruppe polymerisiert ist. Ausnahmen bilden die Naturstoffe Resorcyloid und Curvularin, bei denen die Cyclisierung wegen der Ringgröße und sterischen Hinderung versagt.

Der Nachteil der Methode A besteht darin, daß

a) aufgrund der Reaktionstemperatur beim Cyclisierungsschritt, die bei Raumtemperatur liegt, die Ausbeuten um ca. 10 % unter der von Methode B liegen,

b) das gebildete Urethan mittels Chromatographie abgetrennt werden muß, da dies nach der Cyclisierung nicht mehr möglich ist.

Bei Methode B wird an Aldehyd-Säuren vom Typ (17) (7) addiert und die Umlagerung auf der Stufe der Acyl-(N-phenylcarbamoyl)-ylide (18) gestoppt. Dies gelingt nur, da (7) die Säurefunktion und nicht die Aldehydfunktion angreift. Dies läßt sich deutlich im IR-Spektrum erkennen: neben den typischen Wellenzahlen für die Acyl-(N-phenylcarbamoyl)-Funktion, sehr starke Bande bei 1510 cm^{-1} und der aufgespaltenen Bande

bei 1600 cm^{-1} , erkennt man klar die Bande für die Aldehydgruppe bei 1720 cm^{-1} . Danach wird (18) mit Toluol verdünnt und in eine siedende Toluol-Lösung, die als Alkohol-Komponente Adonit enthält, langsam getropft. Adonit wird deshalb gewählt, da dies nur in siedendem Toluol löslich ist, und so nach Abkühlung der nicht umgesetzte Adonit und das daraus gebildete Urethanderivat ausfällt und über eine kurze Kieselgel-Säule abfiltriert werden kann. Aus (18) bildet sich durch Abspaltung von Isocyanat eine Acyl-Ylid-Funktion, die durch intramolekulare (E)-stereospezifische Wittig-Reaktion zu den (E)-ungesättigten, makrocyclischen Ketonen (16) abreagiert. Die Ausbeute bei der Ringschlußreaktion steigt auch hier vom 13-gliedrigen zum 17-gliedrigen Ring an.

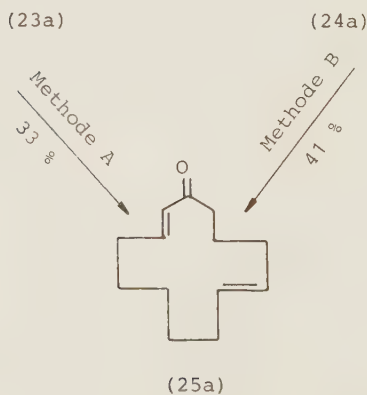
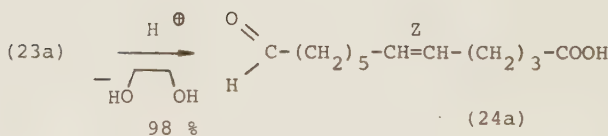
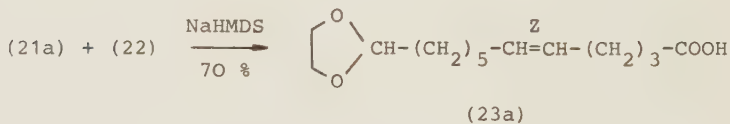
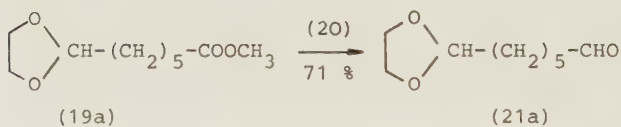
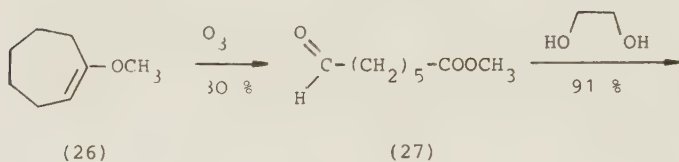
Der Vorteil der Methode B liegt darin, daß die Ausbeute um ca. 10 % über der von Methode A, wegen der höheren Reaktions-temperatur, liegt.

Der Nachteil der Methode B liegt darin, daß manche Ketone so nicht dargestellt werden können, da in den Ausgangsverbindungen (17) die Aldehyd-Funktion polymerisiert ist und nicht mehr zur Cyclisierung gebracht werden kann. Eine vergleichende Übersicht der dargestellten Ketone findet sich in 3.4.

Die Acetale von ω -Aldehydcarbonsäurenmethylestern (19) lassen sich mit Red-al (20)²¹⁾ in Ausbeuten von 60 - 80 % zu den Monoacetalen von ω, ω' -Dialdehyden (21) reduzieren. (Z)-stereoselektive Wittig-Reaktion von (21) mit dem nach der Natriumsilazid-Methode²²⁾ in Dimethylformamid hergestelltem Ylid aus dem Phosphoniumsalz (22)²³⁾ liefert die (Z)-ungesättigten ω -Acetal-carbonsäuren (23). Durch Behandlung von (23) mit verd. HCl in Wasser/THF lassen sich die (Z)-ungesättigten ω -Aldehyd-carbonsäuren (24) darstellen. Cyclisierung von (23) nach Methode A und Cyclisierung von (24) nach Methode B liefert die (E,Z)-doppelt-ungesättigten makrocyclischen Ketone (25). Eine Diskussion der gaschromatographisch bestimmten Isomeren findet sich in 3.5..

3.3.1. Darstellung von 2,9-Cyclotridecadien-1-on (25a)

Syntheschema



Die benötigte ω -Acetal-carbonsäure (23a) 2-(ω -Undec(6)ensäure)-1,3 dioxolan, aus der sich durch Acetalspaltung im wäßrig-saurem Medium die ω -Aldehyd-carbonsäure (24a) ω -Formyl-undec(5)en-säure darstellen läßt, erhält man über eine Wittig-Reaktion mit NaHMDS als Base in abs. DMF mit 70 % Ausbeute. Die Aldehyd-Komponente 2-(6-Oxohexyl)-1,3-dioxolan (21a) erhält man ausgehend von 1-Methoxycyclohepten-1 (26). Nach Ozonolyse mit 30 % Ausbeute und anschließender Acetalisierung von ω -Formyl-hexansäuremethylester (27) mit 91 % Ausbeute, wird 2-(ω -Pentylcarbonsäure-methylester)-1,3 dioxolan (19a) mit Red-Al (20) zu (21a) in 71%iger Ausbeute reduziert. Die Cyclisierung von (23a) nach Methode A ergibt 2,9-Cyclotridecadien-1-on (25a) mit 33 % Ausbeute, die Cyclisierung von (24a) nach Methode B liefert (25a) mit 41 % Ausbeute. Im IR-Spektrum von (25a) erscheint die Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} . Für die C=C-Schwingung treten zwei Banden auf: die zur Carbonylgruppe konjugierte liegt bei 1690 cm^{-1} , die isolierte bei 1630 cm^{-1} . Im Fingerprint-Gebiet ist bei 985 cm^{-1} die konjugierte trans C=C-Bande zu sehen. Die cis-Bande erscheint bei 700 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum von (25a) zeigt im Bereich von 6-7 ppm ein Multiplett für zwei H-Atome der konjugierten Doppelbindung. Die zwei H-Atome der isolierten Doppelbindung sind als Multiplett bei 5,4 ppm zu erkennen. Die aliphatischen H-Atome liegen als Multiplett zwischen 1,1 und 2,6 ppm.

Der Geruch von (25a) ist campher- bis cedernartig. In starker Verdünnung erinnert er an Moschus.

Abbildung 1 zeigt das IR-Spektrum und Abbildung 2 das ^1H -NMR-Spektrum des 13-Ringes.

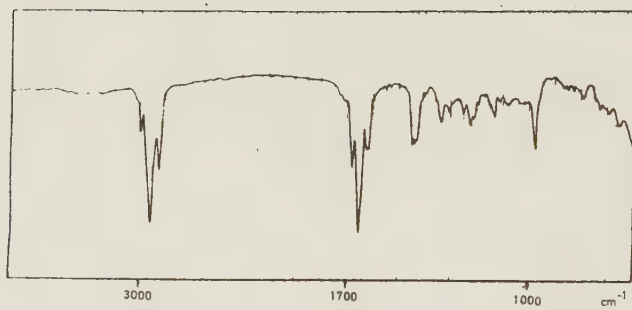


Abb. 1

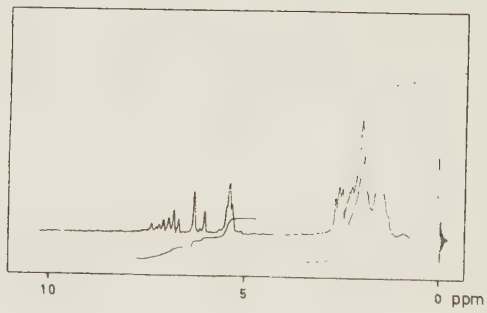
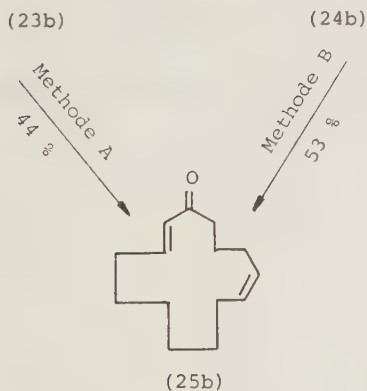
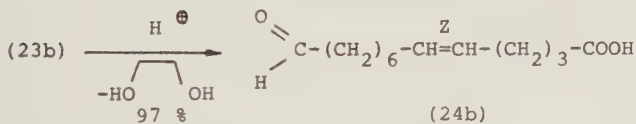
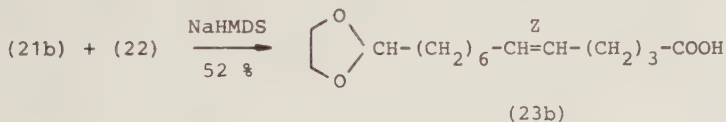
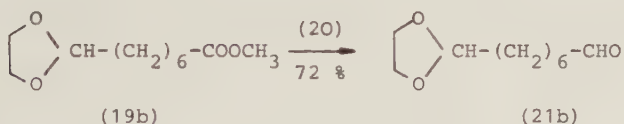
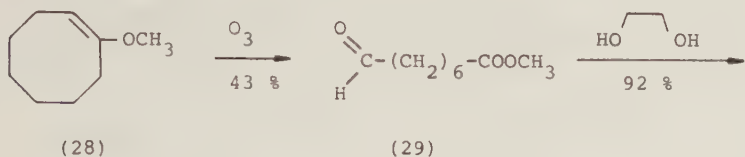


Abb. 2

3.3.2. Darstellung von 2,10-Cyclotetradecadien-1-on (25b)

Syntheschema



Die ω -Acetal-carbonsäure (23b) 2-(ω -Dodec(7)en-säure)-1,3-dioxolan, aus der sich durch Acetalspaltung im wäßrig-saurem Medium die ω -Aldehyd-carbonsäure (24b) ω -Formyl-dodec(5)en-säure darstellen läßt, erhält man auch über eine Wittig-Reaktion mit NaHMDS als Base in abs. DMF mit 52 % Ausbeute. Die Aldehyd-Komponente 2-(7-Oxoheptyl)-1,3-dioxolan (21b) erhält man durch Ozonolyse von 1-Methoxycycloocten-1 (28) mit 43 % Ausbeute, Acetalisierung zu 2-(ω -Hexylcarbonsäure-methylester)-1,3-dioxolan (19b) mit 92 % Ausbeute und anschließender Reduktion mit Red-al (20) mit 72 % Ausbeute. Die Cyclisierung von (23b) nach Methode A liefert 2,10-Cyclotetradecadien-1-on (25b) mit 44 % Ausbeute, die Cyclisierung von (24b) nach Methode B ergibt (25b) mit 53 % Ausbeute. Die Carbonylbande von (25b) liegt im IR-Spektrum bei 1660 cm^{-1} . Für die C=C-Schwingung treten wieder zwei Banden auf: die zur Carbonylgruppe konjugierte liegt bei 1690 cm^{-1} , die isolierte bei 1630 cm^{-1} . Im Fingerprint-Gebiet ist bei 990 cm^{-1} die konjugierte trans C=C-Bande zu erkennen, die cis-Bande liegt bei 700 cm^{-1} . Eine Diskussion der gaschromatographisch bestimmten Isomeren erfolgt in 3.5.

Die zwei H-Atome der konjugierten Doppelbindung von (25b) liegen im ^1H -NMR-Spektrum als Multiplett zwischen 6-7 ppm, die der isolierten Doppelbindung bei 5,4 ppm. Die aliphatischen H-Atome sind als Multiplett zwischen 0,9 und 2,7 ppm zu erkennen.

Der Geruch von (25b) ist süßlich-mentholig.

Abbildung 3 zeigt das IR-Spektrum und Abbildung 4 das ^1H -NMR-Spektrum des 14-Ringes.

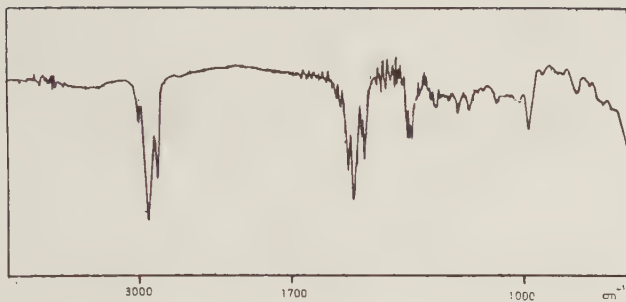


Abb. 3

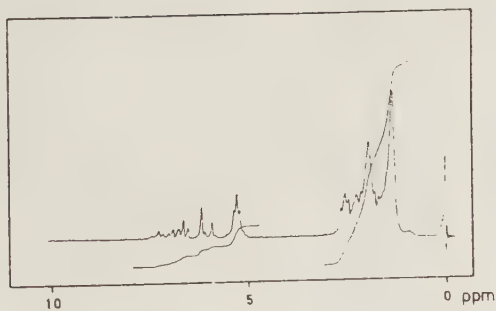
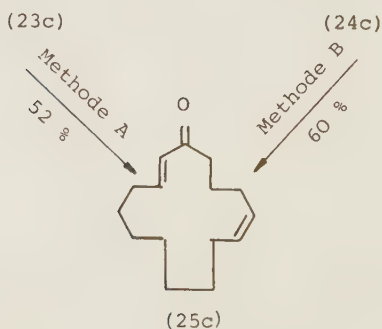
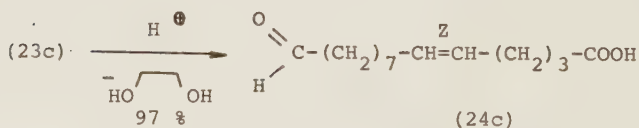
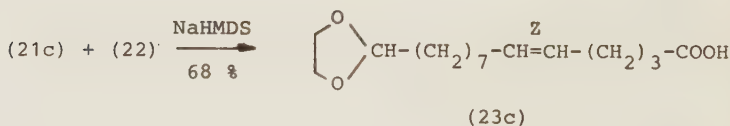
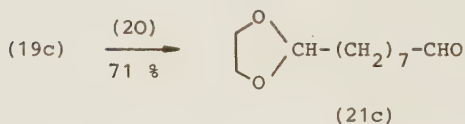
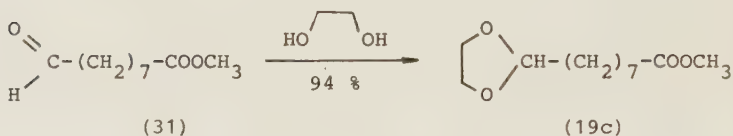
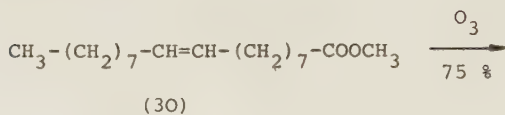


Abb. 4

3.3.3. Darstellung von 2,11-Cyclopentadecadien-1-on (25c)

Syntheschema



Die für die Umsetzung benötigte Carbonsäure (23c) 2-(ω -Tridec(8)ensäure)-1,3-dioxolan wird wiederum über eine Wittig-Reaktion in abs. DMF, mit 68 % Ausbeute, erhalten. Die Aldehyd-Komponente 2-(8-Oxo-octyl)-1,3-dioxolan (21c) erhält man ausgehend von Ölsäuremethylester (30). Dieser wird der Ozonolyse unterworfen. Das mit 75 % Ausbeute erhaltene Produkt, ω -Formyl-octansäuremethylester (31), wird unter 94 % Ausbeute acetalisiert zum 2-(ω -Heptylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19c) und anschließend mit Red-al (20) zu (21c) reduziert, wobei die Ausbeute 71 % beträgt. (24c) erhält man aus Behandlung von (23c) im wässrig-saurem Medium durch Acetalspaltung. Die Cyclisierung von (24c) nach Methode A liefert 2,11-Cyclopentadecadien-1-on (25c) mit 52 % Ausbeute, nach Methode B erhält man (25c) mit 60 % Ausbeute. Im IR-Spektrum von (25c) liegt die Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} . Für die C=C-Schwingung treten wieder zwei Banden auf: die zur Carbonylgruppe konjugierte liegt bei 1680 cm^{-1} , die isolierte bei 1620 cm^{-1} . Im Fingerprint-Gebiet ist die konjugierte trans C=C-Bande bei 750 cm^{-1} zu sehen. Die Bande bei 710 cm^{-1} ist die der isolierten cis C=C-Bindung. Die gaschromatographisch bestimmten Isomeren werden in 3.5. diskutiert.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (25c) hat im Bereich 6-7 ppm für die zwei H-Atome der konjugierten Doppelbindung ein Multiplett. Die zwei H-Atome der isolierten Doppelbindung erscheinen bei 5,4 ppm als Multiplett. Die Signale der aliphatischen H-Atome sind zwischen 1,1 und 2,6 ppm als Multiplett ausgebildet.

Der Geruch von (25c) ist süßlich-moschusartig.

Abbildung 5 zeigt das IR-Spektrum und Abbildung 6 das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 15-Ringes

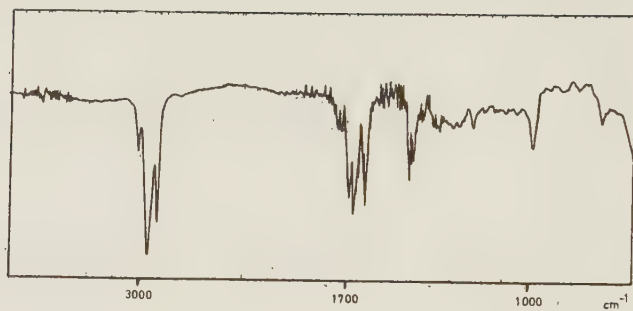


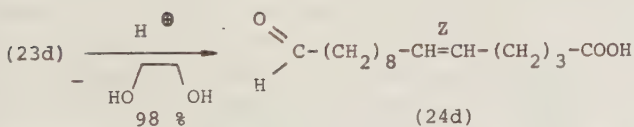
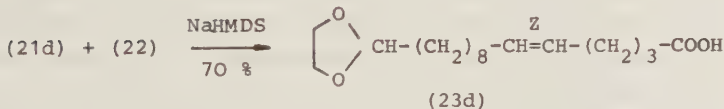
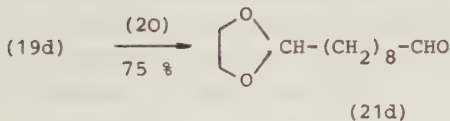
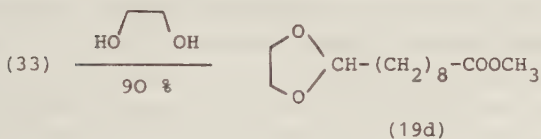
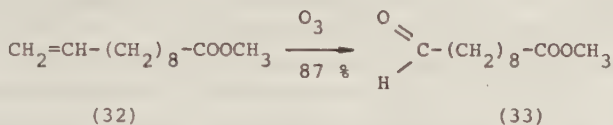
Abb. 5



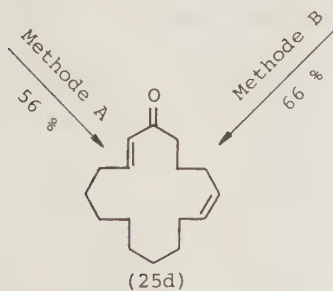
Abb. 6

3.3.4. Darstellung von 2,12-Cyclohexadecadien-1-on (25d)

Syntheschema



(23d) (24d)



Die ω -Acetal-carbonsäure (23d) 2-(ω -Tetradec(9)en-säure)-1,3-dioxolan, aus der sich durch Entacetalisierung durch Behandlung von (23d) im wäßrig-saurem Medium die ω -Aldehyd-Carbonsäure (24d) ω -Formyl-tetradec(5)ensäure darstellen läßt, erhält man über eine Wittig-Reaktion in abs. DMF mit 70 % Ausbeute. Die Aldehyd-Komponente 2-(9-Oxononyl)-1,3-dioxolan (21d) ergibt sich ausgehend von 10-Undecensäuremethylester (32), welcher zuerst durch Ozonolyse mit 87 % Ausbeute zu ω -Formyl-nonansäuremethylester (33) gespalten wird. Nach anschließender Acetalisierung mit 90 % Ausbeute zu 2-(ω -Octyl-carbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19d), wird (19d) mit Red-Al (20) zu (21d) reduziert. Hierbei beträgt die Ausbeute 75 %. Nach Cyclisierung von (23d) nach Methode A erhält man 2,12-Cyclohexadecadien-1-on (25d) mit 56 % Ausbeute, nach Methode B von (24d) ausgehend mit 66 % Ausbeute. Das IR-Spektrum von (25d) zeigt die Carbonylbande bei 1670 cm^{-1} . Die C=C-Schwingung zeigt zwei Banden: für die konjugierte bei 1690 cm^{-1} , für die isolierte bei 1625 cm^{-1} . Im Fingerprint-Gebiet liegt die konjugierte trans C=C-Bindung bei 980 cm^{-1} , die isolierte cis bei 710 cm^{-1} . Eine Diskussion der gaschromatographisch bestimmten Isomeren erfolgt in 3.5.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (25d) liegt im Bereich 6-7 ppm ein Multiplett für die zwei H-Atome der konjugierten Doppelbindung. Die zwei H-Atome der isolierten Doppelbindung sind bei 5,4 ppm als Multiplett zu erkennen. Im Bereich 1,1-2,8 ppm erscheinen, als Multiplett, die aliphatischen H-Atome. Der Geruch von (25d) ist dunkel-moschusartig bis zibetonähnlich.

Abbildung 7 zeigt das IR-Spektrum und Abbildung 8 das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 16-Ringes.

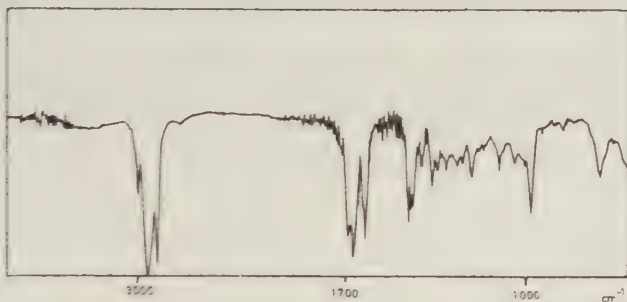


Abb. 7

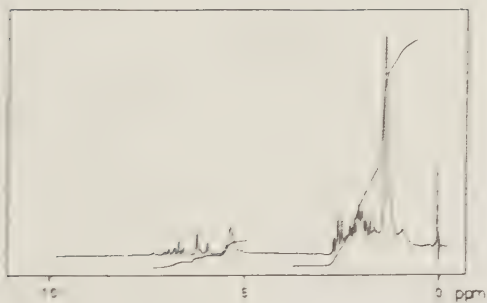
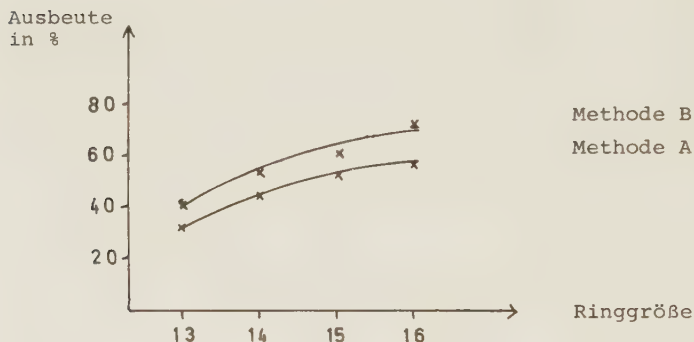


Abb. 8

3.4. Vergleich der synthetisierten Ketone

Wie bereits erwähnt, nimmt die Ausbeute bei der Synthese mit zunehmender Ringgröße zu. Methode B bringt nochmals eine Steigerung um durchschnittlich 10 % bezüglich Methode A. Grafik 1 zeigt diesen Zusammenhang



Grafik 1

Der Geruch ist deutlich unterschiedlich und hängt von der Ringgröße ab:

13-Ring: campher- bis cedernartig, in starker Verdünnung erinnert er an Moschus

14-Ring: süßlich-mentholig

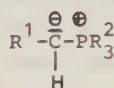
15-Ring: süßlich-moschusartig

16-Ring: dunkel-moschusartig bis zibetonähnlich

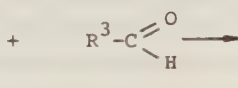
3.5. Theorie der Wittig-Reaktion bezüglich der zu erwartenden Isomeren

Die nach G. Wittig benannte Reaktion von nucleophilen Alkyldentriphenylphosphoranen mit elektrophilen Carbonylkomponenten lieferte anfangs ein etwa 1:1 Gemisch an Z- und E-Olefinen²⁴⁾. Man ist heute in der Lage, nach intensiver Forschung an Reaktionsmechanismus und -bedingungen, das Z/E-Verhältnis zu steuern. Der hier kurz beschriebene Mechanismus geht auf den Arbeitskreis von H. J. Bestmann zurück^{25, 26, 27)}.

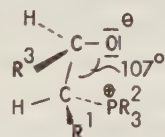
Formelschema



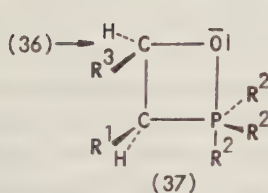
(34)



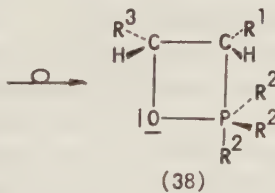
(35)



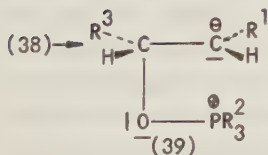
(36)



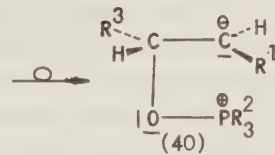
(37)



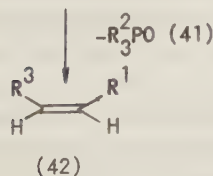
(38)



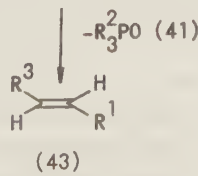
(39)



(40)



(42)



(43)

In einer (2+2)-Cycloaddition des Phosphorans (34) und des Aldehyds (35) wird ein Oxaphosphetan (37) gebildet. Dabei sollte sich (34) der Carbonylgruppe von (35) unter einem Winkel von 107° nähern. Das Resultat wäre der Komplex (36). Durch die elektrostatische Wechselwirkung der entgegengesetzt geladenen Atome in (36) kommt es zunächst zu einer Drehung um die entstehende C-C-Bindung und dann gleichzeitig zur Ausbildung der P-O-Bindung. Die Spaltung der C-P-Bindung im Vierring mit pentakoordiniertem Phosphor erfolgt, wenn diese in der apicalen Position ist, d.h. (37) muß durch Pseudorotation nach (38) überführt werden²⁸⁾.

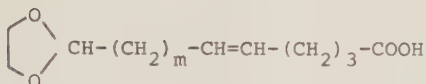
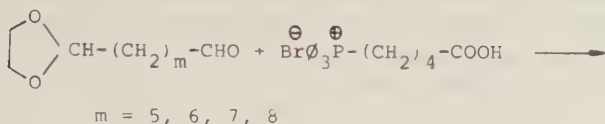
Während oder nach der Umlagerung wird die C-P-Bindung gespalten und das Betain (39) gebildet. Die Stereochemie des entstehenden Olefins hängt entscheidend von der Lebensdauer von (39) ab, die von der stereoelektrischen Natur von R^1 beeinflusst wird:

a) ist R^1 ein Elektronendonator, wie z.B. eine Alkylgruppe, ist die Lebensdauer sehr kurz und es entsteht das Z-Isomere. Gleichzeitig begünstigen eine tiefe Temperatur, $R^2 = \emptyset$ und salzfreie Lösung diesen Fall.

b) ist R^1 ein Elektronenakzeptor, wie z.B. COOR, COR, so wird (39) stabilisiert, dadurch die Lebensdauer des Betains erhöht und es kann eine Rotation um die C-C-Bindung zum thermodynamisch stabilen Komplex (40) erfolgen, aus dem dann das E-Isomere entsteht. Dieser Fall wird durch höhere Temperatur und Zusatz von Lithiumsalzen begünstigt. (Ähnliches bewirkt auch der Austausch der Phenylgruppen gegen Alkylgruppen am Phosphoratom. Da die Alkylgruppen die Elektronendichte am Phosphor erhöhen - die Phenylreste sind elektronenziehend -, erfolgt die Abspaltung des Trialkylphosphinoxids aus (39) wesentlich langsamer als die von Triphenylphosphinoxid. Dadurch kann (39) nach (40) übergehen. Die Folge ist die Erhöhung des Anteils an dem E-Isomeren.)

Beide Fälle, mit Ausnahme des in der Klammer stehenden Falles, d.h. die Phosphorliganden sind Alkylgruppen, treten im Rahmen der Synthese der Makrocyclen auf:

Die Synthese der Säuren (23a) bis (23d) erfolgt gemäß



über eine Wittig-Reaktion mit NaHMDS als Base in lithiumsalzfreier Lösung bei Raumtemperatur. Dabei sollte wegen des Elektronendonorcharakters der $(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$ -Gruppe hauptsächlich das Z-Isomere überwiegen.

Der Ringschluß erfolgt über eine intramolekulare Wittig-Reaktion gemäß

Methode A in Lithiumsalz-Puffer bei Raumtemperatur. Die stabilisierende Gruppe neben der Ylidfunktion sollte hauptsächlich das E-Isomere entstehen lassen. Es ist also die stereoselektive Bildung der E-Z-Isomere (erster Buchstabe bedeutet α -Position zur Carbonylgruppe) zu erwarten.

Methode B bei der Siedetemperatur von Toluol. Auch hier ist neben der Ylid-Funktion die stabilisierende Gruppe und so erwartet man auch hier die E-Z-Isomere.

Das Gaschromatogramm (Kapillarsäule) zeigt folgendes Ergebnis, bei Annahme, daß sich makrocyclische Verbindungen analog offenkettigen in der Eluatiionsreihenfolge verhalten:

13-Ring: es existieren zwei Isomere im Verhältnis 96:4. Neben dem hauptsächlichlichen E-Z-Isomeren hat sich auch das Z-Z-Isomere gebildet.

14-Ring: Verhältnis E-Z-Isomeres zu Z-Z-Isomeren = 85:15

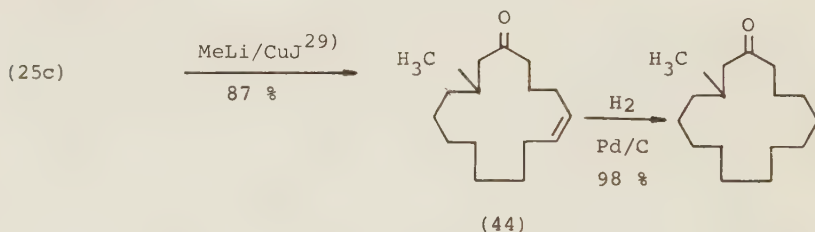
15-Ring: Verhältnis E-Z-Isomeres zu Z-Z-Isomeren = 85:15

16-Ring: Verhältnis E-Z-Isomeres zu Z-Z-Isomeren = 88:12

Aufgrund der größeren sterischen Spannung hat sich im 13-Ring deutlich mehr E-Z-Isomeres als in den anderen Ringgrößen gebildet. Andere Isomere wie Z-E und E-E konnten im Gaschromatographen nicht nachgewiesen werden.

3.6. Darstellung von Muscon (1)

Syntheschema



Ausgehend vom 15-Ring (25c) (vgl. 3.3.3.) erhält man durch Methylierung mit Methyllithium in Gegenwart von $\text{CuJ}^{29)}$ Dehydromuscon (44). Im IR-Spektrum von (44) ist die Carbonylgruppe im Vergleich zu (25c) nach 1710 cm^{-1} verschoben. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (44) ist das Multiplett bei 6-7 ppm verschwunden, die Methylgruppe ist bei 0,92 ppm als Dublett zu erkennen. Nach Hydrierung an Pd/C erhält man den Naturstoff (1). IR-Daten und NMR-Daten sind identisch mit denen des Naturstoffes.

Abbildung 9 zeigt das IR-Spektrum und Abbildung 10 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Naturstoffes Muscon.

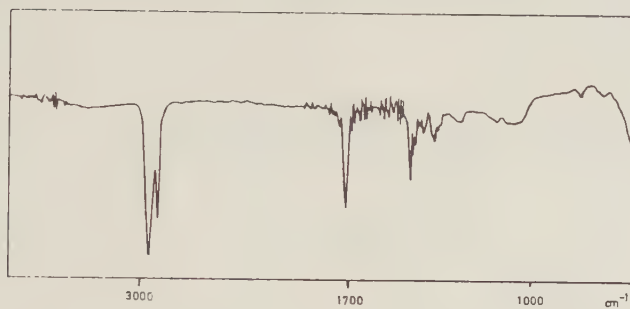


Abb. 9

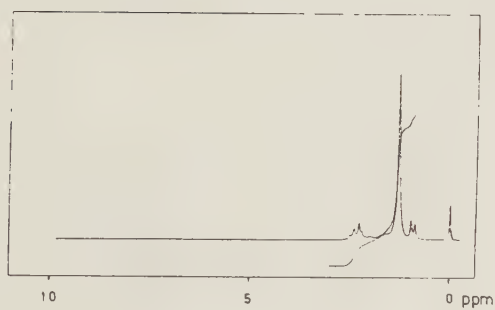
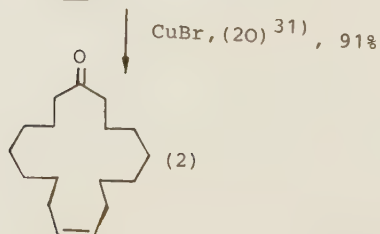
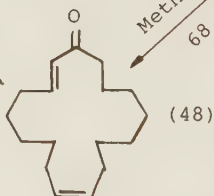
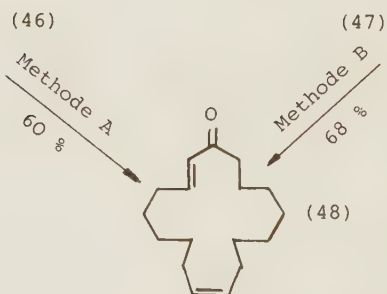
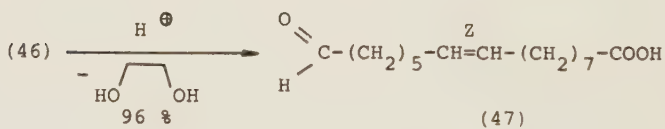
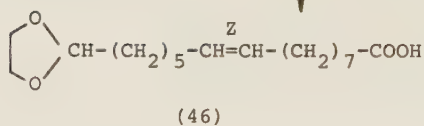
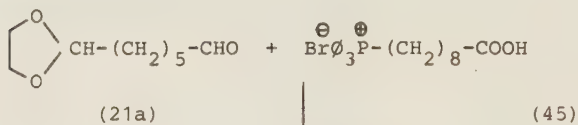


Abb. 10

3.7. Darstellung von Zibeton (2)

Syntheschema



Die für die Cyclisierung benötigte ω -Acetal-carbonsäure (46) 2-(ω -Pentadec(6)en-säure)-1,3-dioxolan, aus der sich im wäßrig-sauren Medium durch Acetalspaltung die ω -Aldehyd-carbonsäure (47) ω -Formyl-pentadec(9)en-säure darstellen läßt, erhält man über eine Wittig-Reaktion mit NaHMDS als Base in abs. DMF mit 65 % Ausbeute. Das Phosphoniumsalz (45) 9-Nonan-säure-triphenylphosphoniumbromid ergibt sich durch Oxidation von 1-Bromnonanol-9 mit $K_2Cr_2O_7$ im schwefelsauren Medium³⁰⁾ und anschließender Reaktion mit Triphenylphosphin²³⁾. Die Aldehyd-Komponente (21a) wird nach 3.3.1. synthetisiert. Die Cyclisierung von (46) nach Methode A liefert 2,9-Cycloheptadecadien-1-on (48) mit 60 % Ausbeute, die Cyclisierung von (47) nach Methode B liefert (48) mit 68 % Ausbeute. Im IR-Spektrum von (48) erscheint die Carbonylbande bei 1675 cm^{-1} . Für die C=C-Schwingung treten zwei Banden auf: die zur Carbonylgruppe konjugierte liegt bei 1690 cm^{-1} , die isolierte bei 1630 cm^{-1} . Im Fingerprint-Gebiet ist bei 985 cm^{-1} die konjugierte trans C=C-Bande zu sehen. Die cis-Bande erscheint bei 700 cm^{-1} .

Das 1H -NMR-Spektrum von (48) zeigt im Bereich von 6-7 ppm ein Multiplett für zwei H-Atome der konjugierten Doppelbindung. Die zwei H-Atome der isolierten Doppelbindung sind als Multiplett bei 5,4 ppm zu erkennen. Die aliphatischen H-Atome liegen als Multiplett zwischen 0,9 und 2,7 ppm. Durch Hydrierung von (48) mit Red-Al (20) in Gegenwart von $CuBr$ ³¹⁾ erhält man den Naturstoff (2) mit 91 % Ausbeute. Die Gesamtausbeute vom Cyclisierungsschritt bis zum Naturstoff beträgt 54,6 % bei Methode A und 61,2 % bei Methode B. IR- und NMR-Spektren sind identisch mit denen des Naturstoffes. Geruchlich unterscheiden sich (48) und (2) kaum.

Abbildung 11 zeigt das IR-Spektrum und Abbildung 12 das 1H -NMR-Spektrum von Zibeton.

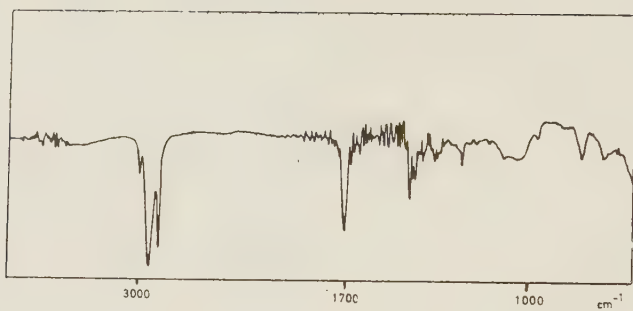


Abb. 11

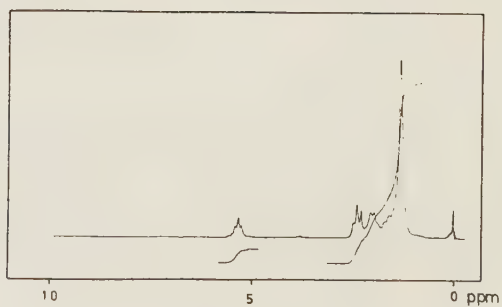
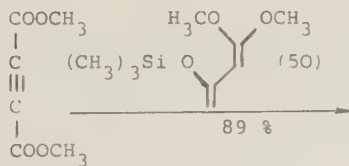


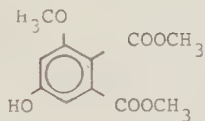
Abb. 12

3.8. Darstellung von Zearalenon (3)

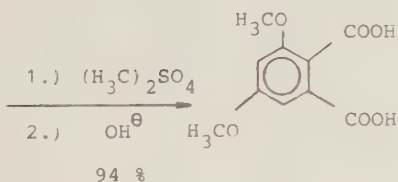
Syntheschema



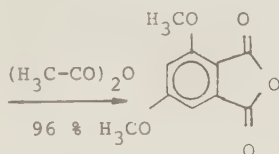
(49)



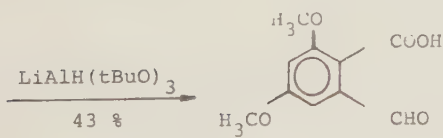
(51)



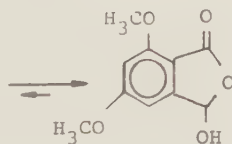
(52)



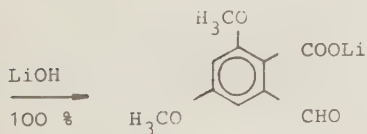
(53)



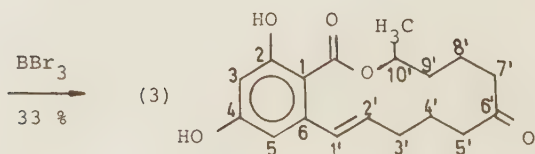
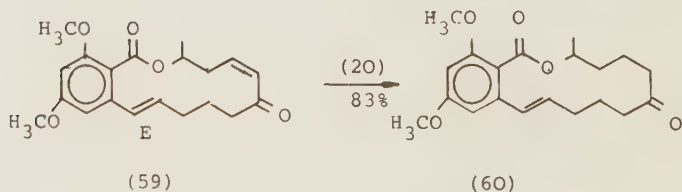
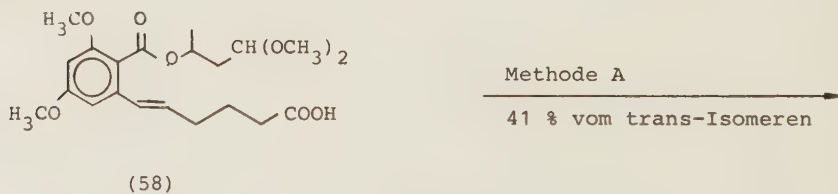
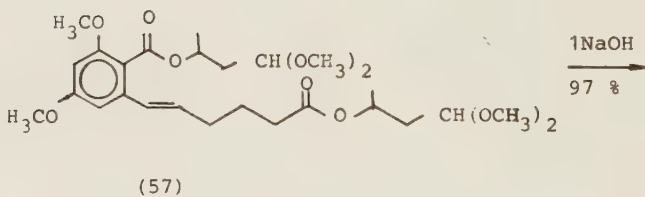
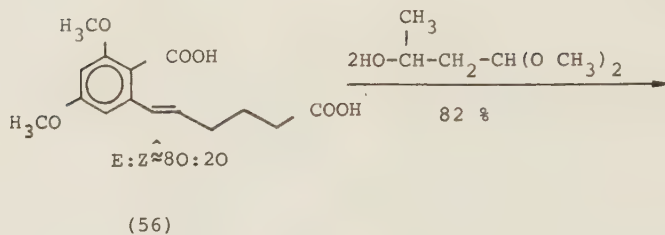
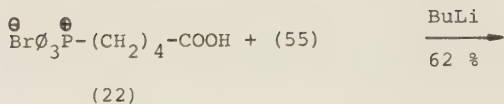
(54a)



(54b)



55



Der Synthese liegt der entscheidende Schritt zugrunde, daß vom Isomerengemisch der Acetalsäure (58) 6-(2-Carbonsäure-1,1-dimethoxy-3-butylester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)ylsäure aus sterischen Gründen nur das gewünschte E-Isomere cyclisiert. Analoges wird in den Literatursynthesen^{6, 7, 8, 9, 10)} berücksichtigt. Aufgrund der gewählten Synthesebedingungen, Li-Salz und Butyllithium als Base, konnte das Isomerengemisch auf E:Z=80:20 gaschromatographisch und über ¹³C-NMR bestimmt werden. Es wird also vor der Cyclisierung auf stereochemische Reinheit verzichtet, da alle Versuche zur stereoselektiven Synthese der Doppelbindung in der Disäure (56) 2-(5-Hexensäure)-4,6-dimethoxybenzoesäure scheiterten. Die stereochemische Reinheit erhält man dann durch die Cyclisierung. Das Bestreben mußte daher darin liegen, ein möglichst günstiges Verhältnis in (56) zu bekommen, was schließlich auch gelungen ist.

Die Synthese beginnt mit einer Diels-Alder-Reaktion zwischen Acetylendicarbonsäuredimethylester (49) und 1,1-Dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (50) mit 89 % Ausbeute³²⁾ zu 4-Hydroxy-6-methoxy-phthalsäuredimethylester (51). Nach Methylierung mit Dimethylsulfat und basischer Behandlung erhält man 4,6-Dimethoxy-phthalsäure (52), Alternative Darstellung: Lit. 33, zu 94%iger Ausbeute^{34, 35)}. (52) läßt sich dann leicht mit Essigsäureanhydrid mit 96 % Ausbeute in das 4,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (53) überführen³⁴⁾. Die Reduktion von (53) mit $\text{LiAlH}(\text{tBuO})_3$ konnte durch Verbesserung der Arbeitsbedingungen⁶⁾ auf 43 % gesteigert werden. Die erhaltene 2-Formyl-4,6-dimethoxybenzoesäure (54a) liegt im Gleichgewicht mit ihrer cyclischen Form (54b), wobei das Gleichgewicht weitest auf seiten von (54b) liegt. D. Taub⁶⁾ konnte zeigen, daß nur das Na-Salz der Carbonsäure (54a) zur Wittig-Reaktion hinsichtlich Reaktionszeit, Ausbeute und Produktspezifität geeignet ist. Aufgrund dessen wird für die Wittig-Reaktion in dieser Synthese das Anion (55) dargestellt, aber, um das E:Z-Verhältnis zu beeinflussen, als Kation das Li-Ion gewählt. Zur Ylid-Bil-

dung wird daher auch als Base Butyllithium verwendet für die Reaktion mit dem Phosphoniumsalz (22). Man erhält dann 2-(5-Hexensäure)-4,6-dimethoxybenzoesäure (56) mit 62 % Ausbeute. Das IR-Spektrum zeigt eine breite Carbonylbande von 1725 cm^{-1} bis 1695 cm^{-1} , für die C=C-Bindung tritt eine Bande bei 1650 cm^{-1} auf. Im $^1\text{H-NMR}$ erscheinen die olefinischen und aromatischen vier H-Atome als Multiplett zwischen 5,8 und 6,7 ppm. Die beiden Äthergruppen liegen bei 3,90 und 3,95 ppm als Singulets. Durch Anwesenheit der Li-Salze und des Aromaten in der Vierring-Zwischenstufe des Wittig-Produktes (vgl. 3.5.), erhält man das E:Z-Verhältnis zu 80:20. (56) wird nach der Methode von Hassner³⁶⁾ mit zwei Äquivalenten Aldoldimethylacetal verestert zu 6-(2-Carbonsäure-3,3-dimethoxy-1-methyl-propylester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)ylsäure-3,3-di-methoxy-1-methyl-propylester (57) mit 82 % Ausbeute. Die Carbonylbanden liegen im IR-Spektrum bei 1730 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die $-\text{OCH}_3$ -Gruppen der Acetale bei 3,35 ppm als Singulett, die CH_3 -Gruppe der Estergruppierung bei 1,4 ppm als Dublett. Da bei der Verseifung der Diester der Homophthalsäure mit einem Äquivalent Base nur der Phenylelessigsäureester verseift wird³⁷⁾, läßt sich dies auf (57) übertragen und man erhält mit 97 % Ausbeute die Acetalsäure (58) 6-(2-Carbonsäure-1,1-dimethoxy-3-butylester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)ylsäure. Das IR-Spektrum zeigt eine breite Carbonylbande von 1730 bis 1700 cm^{-1} .

Daß dies auch hier gilt, beweist das Endprodukt (3) durch GC-Reinheit. Nach Methode A läßt sich dann (58) zu 7'-Dehydrozearalenondimethyläther (59) mit 41 % Ausbeute, bezogen auf das E-Isomere, cyclisieren. Methode B kann hier nicht verwendet werden, da während der Acetalspaltung der freie Aldehyd polymerisiert und nicht mehr zur intramolekularen Wittig-Reaktion gebracht werden kann. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das H-Atom an C(10') bei 5,25 ppm als Multiplett, als Multiplett zwischen 5,7 ppm und 6,7 ppm liegen die H-Atome von C(3), C(5), C(1'), C(2'), C(7') und

C(8')). Daß wirklich nur das E-Isomere von (58) cyclisiert, wird wiederum über die GC-Reinheit des Endproduktes (3) bewiesen. (59) läßt sich mit Red-Al (20) in 83%iger Ausbeute zu Dimethoxyzearalenon (60) hydrieren³¹⁾. Das ¹H-NMR von (60) unterscheidet sich von dem der Verbindung (59) nur in der Höhe der Integration im Bereich 5,7 ppm bis 6,7 ppm. Die Äthergruppen lassen sich mit BBr⁶⁾ spalten und man erhält mit 33 % Ausbeute den Naturstoff (3). IR- und NMR-Spektren sind mit denen des Naturstoffes identisch. Das Gaschromatogramm zeigt für (3) nur einen Peak.

Abbildung 13 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des Naturstoffes Zearalenon, aufgenommen an einem 400 MHz-Gerät der Firma JEOL.

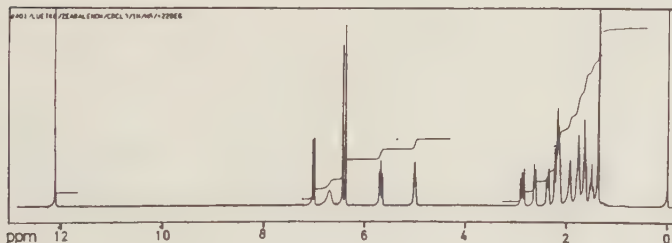
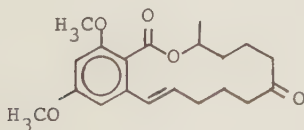
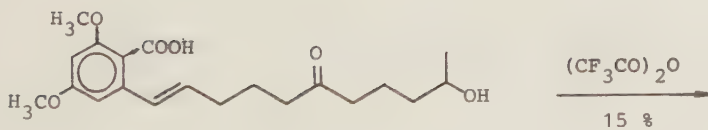
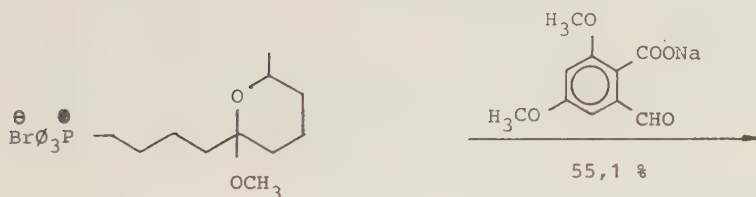
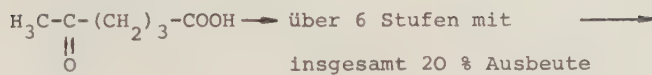


Abb. 13

3.9. Vergleich der neuen Zearalenon-Synthese mit den Literatur-Synthesen

In den folgenden Gegenüberstellungen werden die Synthesen, bezogen auf den Zearalenondimethyläther, miteinander verglichen. Es werden nur die Literatur-Synthesen berücksichtigt, die eine Totalsynthese darstellen. Literaturarbeiten, die als Ausgangsverbindungen Ringöffnungsprodukte des Zearalenons, erhalten durch Ozonolyse, Esterverseifung o.ä., zugrunde legen, werden also nicht betrachtet.

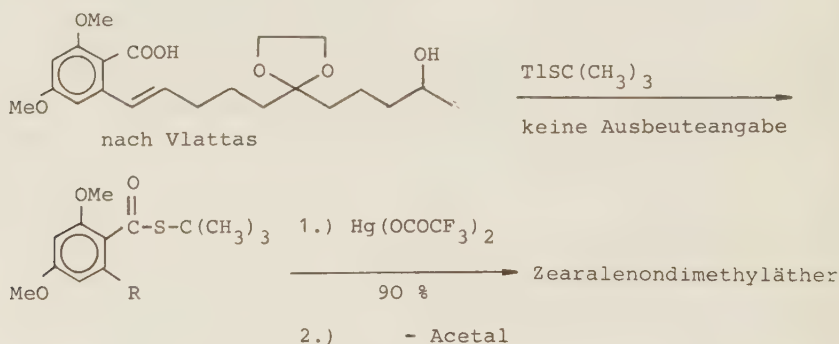
Formelschema zur Synthese nach D. Taub⁶⁾:



Ein erstes Vergleichskriterium bietet die Wittig-Reaktion: die aromatische Aldehyd-Komponente ist in beiden Synthesen gleich, Änderung findet sich nur im Kation. Auch die Durchführung der Wittig-Reaktion liefert in Ausbeute und Stereochemie keine großen Differenzen. Der entscheidende Vorteil der neuen Methode liegt beim Cyclisierungsschritt in der Ausbeute: 15 % bei der Synthese nach D. Taub, 41 % bei der neu entwickelten! Eine weitere Verbesserung ist die leicht zugängliche Phosphoniumsalz-Komponente und das billige Al-doldimethylacetal, das für die Veresterung benötigt wird.

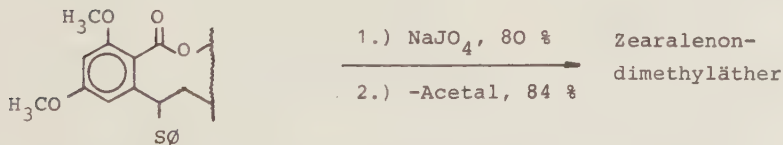
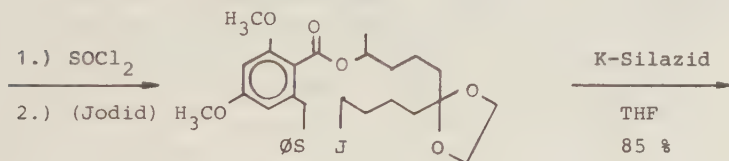
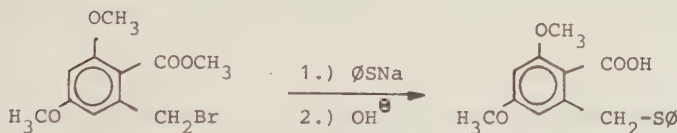
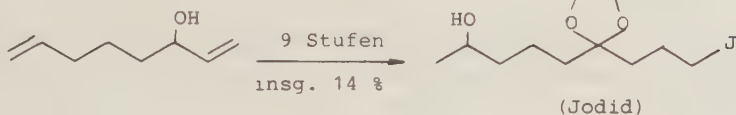
Auch hier ist, wie in der neuen Methode, die Wittig-Reaktion ein wichtiger Schritt: für die aromatischen Aldehyd-Komponenten finden sich kaum Unterschiede. Schwierigkeiten bei der Synthese nach I. Vlattas bereiten das Phosphoniumsalz, das sich in 6 Stufen, mit insgesamt 2 % Ausbeute, darstellen läßt, sowie die Cyclisierung, die bei dieser Methode nur bescheidene 8 % Ausbeute liefert!

Formelschema zur Synthese nach S. Masamune⁸⁾:



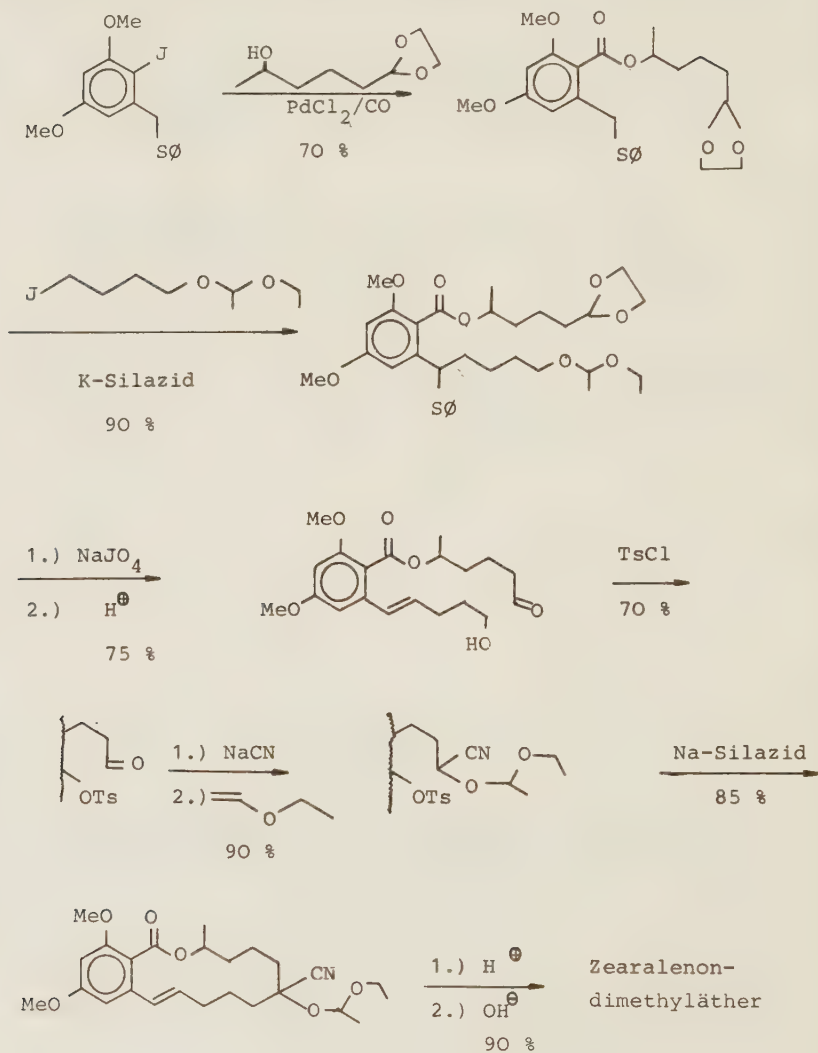
Die Methode ist nahezu identisch mit der nach I. Vlattas, so daß die gleichen Nachteile auch hier gelten. Der von S. Masamune neu entwickelte Teil bietet Anlaß zur Skepsis: für die Ausbeute bei der Darstellung des Thioesters werden keine Angaben gemacht und die Cyclisierungsausbeute von 90 % erscheint sehr hoch.

Formelschema zur Synthese nach T. Takahashi⁹⁾:



Hier treten Probleme mit der Alkoholkomponente auf, die sich nur über 9 Stufen, mit insgesamt 14 % Ausbeute, darstellen läßt. Die verwendete aromatische Komponente ist vergleichbar, bezüglich Syntheseaufwand und Ausbeute, mit der neuen Methode. Aber auch bei der Darstellung nach T. Takahashi ergibt sich Anlaß zur Vorsicht: es finden sich keine Angaben zur Ausbeute in den Schritten, die zur Verknüpfung der Aromaten- und Alkoholkomponente wichtig sind und die Cyclisierungsausbeute scheint sehr groß zu sein. Ein weiterer Nachteil ist die Perjodat- und Acetalspaltung, die sich an die Cyclisierung anschließen, so daß die Gesamtausbeute von der offenkettigen Verbindung bis zum Zearalenondimethyläther 57 % beträgt.

Formelschema zur Synthese nach T. Takahashi¹⁰⁾:



Bei dieser Methode ist der Aufwand zur Synthese des aromatischen Jodids wesentlich größer als der bei der Darstellung der aromatischen Komponente in der neuen Synthesemöglichkeit. Die anderen Schritte sind in der Ausbeute vergleichbar, in der Durchführbarkeit ist die neue Synthese jedoch leichter. Die Cyclisierungsausbeute erscheint sehr groß, das Cyclisierungsprodukt muß jedoch erst noch in den Zearalenondimethyläther überführt werden.

Fazit:

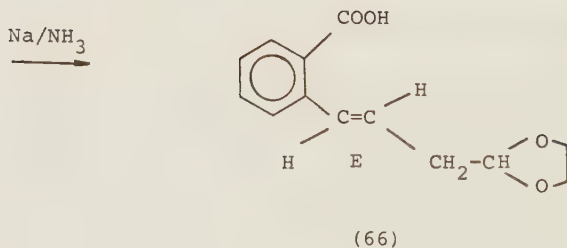
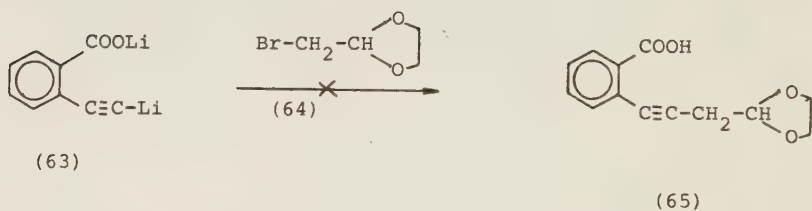
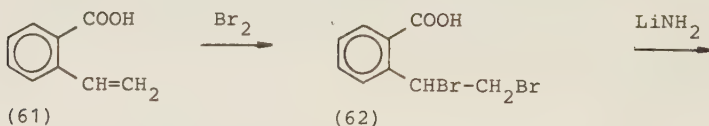
Die in dieser Arbeit neu entwickelte Zearalenonsynthese ist den fünf anderen in allen Belangen überlegen: die Ausgangskomponenten sind billig und leicht zugänglich, die einzelnen Reaktionsschritte sind einfach und leicht durchführbar, die Ausbeuten sind dabei so gut, daß die Cyclisierungsausbeute von 41 % auch dann nicht zu stark ins Gewicht fällt, wenn man die teilweise sehr hohen Literatursausbeuten in den Cyclisierungsschritten gelten läßt.

3.10. Versuche zur Darstellung von Zearalenon (3)

Im vorangegangenen Punkt 3.8. wurde die erfolgreiche Synthese von (3) beschrieben, die darauf gründet, daß von zwei Isomeren nur das gewünschte E-Isomere cyclisiert. Im Folgenden wird das Bestreben beschrieben, stereoselektiv nur das E-Isomere zu synthetisieren, was jedoch immer daran scheiterte, daß entweder das Phthalid-Derivat (54b) sich nicht öffnete oder aber das Bestreben hatte, sich immer wieder zu bilden. In den Versuchen wurde auf die OH-Gruppen im Aromaten verzichtet.

3.10.1. Versuch zur Darstellung der trans-Doppelbindung über eine Acetylenkopplung

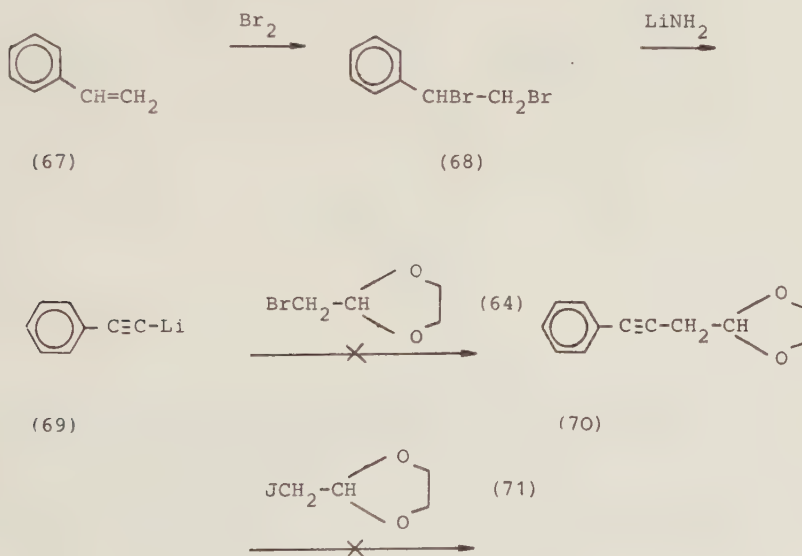
Formelschema



In diesem Versuch wurde versucht, die trans-Doppelbindung über die Hydrierung einer Dreifachbindung mit Na im flüssigen NH_3 darzustellen. Dabei wird in einer Wittig-Reaktion mit Phthalaldehydsäure und Methylen-triphenylphosphoran ortho-Äthylenbenzoesäure (61) dargestellt. Durch Bromierung erhält man o-(1,2-Dibromäthyl)-benzoesäure (62)³⁸⁾. (61) und (62)

werden wegen der Gefahr der Polymerisation nicht weiter gereinigt. Bei der Behandlung von (62) mit LiNH_2 ³⁸⁾ erhält man das Lithium-acetylid, welches mit 2-Brom-methyl-1,3-dioxolan (64) zur Kopplung gebracht werden sollte³⁹⁾. Es wurde aber nur das Ausgangsprodukt (64) wieder isoliert.

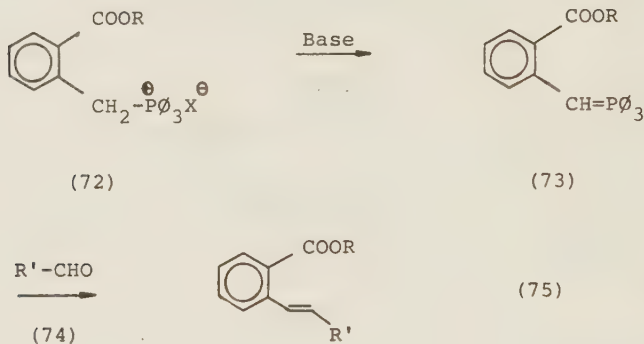
In einem Kontrollexperiment wurde auf die Säuregruppe verzichtet, um den Einfluß dieser Gruppe auszuschließen:



Analog wie von (61) ausgehend, erhält man von Styrol (67) ausgehend das Acetylid (69)³⁸⁾. (69) koppelt jedoch nicht mit (64). Um jedoch die eventuell zu geringe Reaktivität der Bromverbindung auszuschließen, wurde das Bromid gegen Jodid⁴⁰⁾ ausgetauscht und das 2-Jodmethyl-1,3-dioxolan (71) für das Kopplungsexperiment verwendet. Aber auch dies führt nicht zum Erfolg. Damit wird auf weitere Versuche über eine Acetylenkopplung die trans-Doppelbindung einzuführen verzichtet.

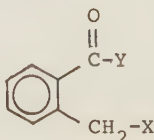
3.10.2. Versuch zur Darstellung der trans-Doppelbindung über ein stabilisiertes Ylid

Da sich nach 3.5. mit Hilfe eines stabilisierten Ylides eine trans-Doppelbindung aufbauen läßt, wurde deshalb folgendes versucht:



Mit Hilfe des Phosphoniumsalzes (72) (bei variablen R und X) würde sich, da das Ylid (73) ein stabilisiertes ist, stereoselektiv eine trans-Doppelbindung synthetisieren lassen. Die Versuche zur Derivatisierung des Phthalids konnten durch die Analyse des Produktgemisches mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie relativ einfach ausgewertet werden, da die Signale der beiden benzyllischen Wasserstoff-Atome dieser Derivate in einem Bereich erscheinen, der nicht von anderen Signalen überlagert wird. Die Spektren wurden in CDCl_3 als Lösungsmittel und TMS als innerer Standard bzw. Aceton als äußerer Standard aufgenommen.

Es ergibt sich für



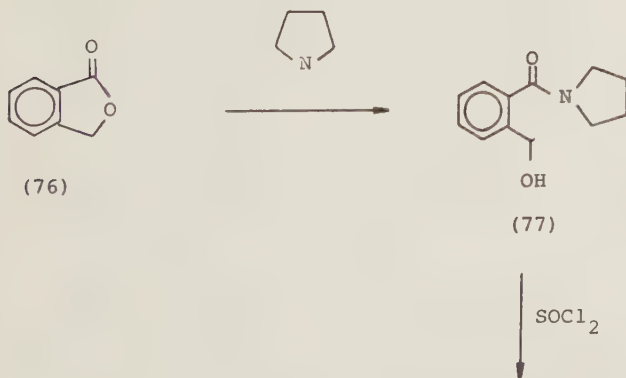
mit Y=	-N 	in CDCl ₃ für
X=	-OH	δ zu: 4,55 ppm
	-Cl	4,76 ppm
	-OTos	6,20 ppm
		5,52/5,27 ppm J = 15,3 Hz
	-OS-Cl	6,02 ppm
		

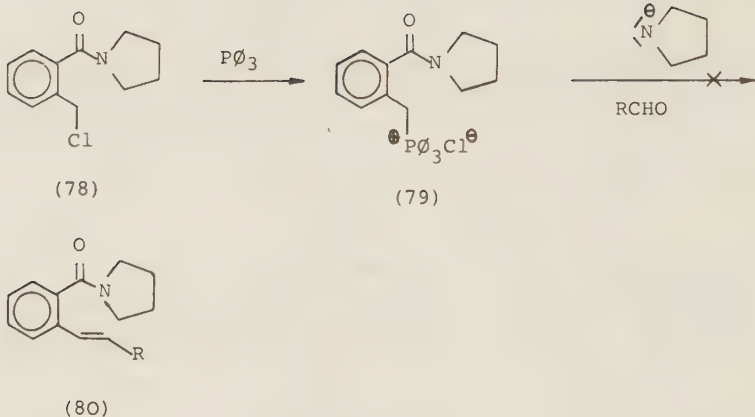
mit Y=	-Cl	in CDCl ₃ für
X=	-Cl	δ zu: 4,92 ppm
		5,34/5,08 ppm J = 15,3 Hz

mit Y=	-O [⊖]	in D ₂ O für
X=	-OD	δ zu: 4,67 ppm

für Phthalid findet man ein δ von 5,34 ppm.

Über folgende Synthese läßt sich (2-(N,N-Tetramethylen-carbamoyl)-phenyl)-methylen-triphenylphosphoniumchlorid (79) darstellen:





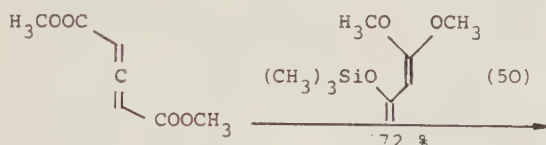
Phthalid (76) lässt sich mit Pyrrolidin, in Gegenwart von katalytischen Mengen einer Na/K-Legierung zu N,N-Tetramethylen-2-hydroxymethylbenzamid (77) öffnen. Die Ausbeute beträgt dabei 95 %, bestimmt über das NMR-Spektrum, die restlichen 5 % sind (76). Durch vorsichtiges Behandeln von (77) mit Thionylchlorid, in Gegenwart von katalytischen Mengen Pyridin, erhält man N,N-Tetramethylen-2-chlormethylbenzamid (78). Nach azeotroper Destillation im Kugelrohr wurde das Verhältnis (76):(78) mit 1:6 bestimmt, d.h. die Ausbeute beträgt 85 % über beide Stufen. (78) lässt sich in DMF bei Raumtemperatur mit Triphenylphosphin quantitativ zu (79) umsetzen. Sämtliche Reaktionen müssen unter äußerst schonenden Bedingungen durchgeführt werden, da sich sonst (76) immer wieder zurückbildet. Die Versuche einer Wittig-Reaktion mit dem Pyrrolidin-Anion als Base schlugen fehl, da sich immer ein Phthalid-Derivat, erkennbar im 1H -NMR-Spektrum, ausbildete.

3.11. Synthese der Bausteine für Curvularin und Resorcylicid

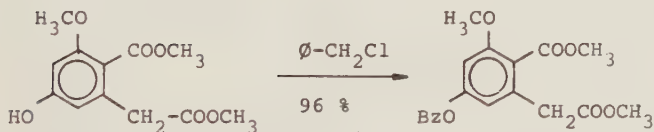
Für die beiden Naturstoffe (4) und (6) werden jeweils die gleichen Bausteine, Homophthalsäurederivat (85) und Alkoholkomponente (92), benötigt.

3.11.1. Homophthalsäure-Derivat (85)

Syntheschema

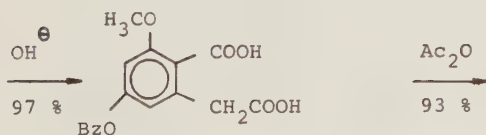


(81)

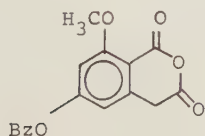


(82)

(83)



(84)

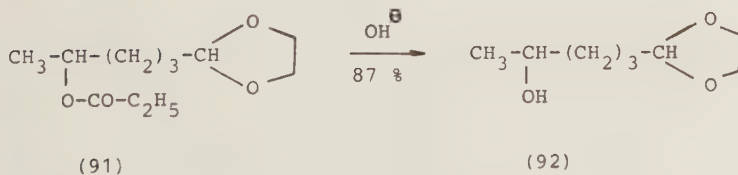
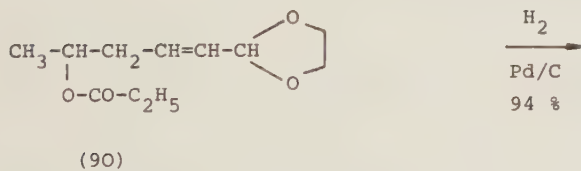
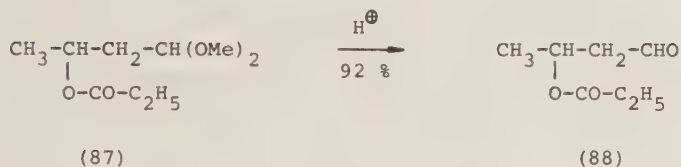
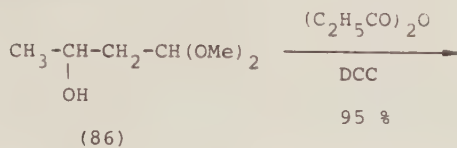


(85)

Aus der Diels-Alder-Reaktion von Allendicarbonsäuredimethylester^{41, 42)} (81) und (50) erhält man 2-Carbomethoxymethyl-4-hydroxy-6-methoxybenzoesäuremethylester (82)³²⁾ in 72%iger Ausbeute. Die Benzylierung mit Benzylchlorid³⁵⁾ liefert dann 2-Carbomethoxymethyl-4-benzyloxy-6-methoxybenzoesäuremethylester (83) mit 96 % Ausbeute. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei 2,7 ppm ein Singulett für die beiden Estergruppen, bei 2,85 ppm ein Singulett für die Methoxygruppe, ein Singulett bei 2,9 ppm für die CH₂-Gruppe des Phenylessigester-Derivates, bei 5,15 ppm ein Singulett für die CH₂-Gruppe der Benzyloxygruppe, bei 6,5 ppm ein Singulett für die 2H-Atome im Aromaten und bei 7,45 ppm ein Singulett für die aromatischen H-Atome der Benzyloxygruppe. Im IR-Spektrum erscheinen die Carbonylgruppen zwischen 1710 cm⁻¹ und 1740 cm⁻¹ als breites Signal. Durch alkalische Verseifung erhält man mit 97 % Ausbeute 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylessigsäure (84). Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint dann die CH₂-Gruppe des Phenylessigsäure-Derivates bei 3,65 ppm als Singulett, bei 6,65 ppm die beiden H-Atome des Aromaten als Singulett. Die beiden H-Atome der Säuregruppen ergeben zwischen 12 und 13 ppm ein breites Signal. Im IR-Spektrum liegen die Carbonylgruppen zwischen 1690 und 1720 cm⁻¹ als breites Signal. Durch Erhitzen unter Rückfluß in Toluol mit äquimolarer Menge Acetanhydrid erhält man 3-Methoxy-5-benzyloxyhomophthalsäureanhydrid (85). Das Erhitzen von (84) unter Rückfluß in reinem Essigsäureanhydrid führt nicht zur Bildung von (85) sondern zur Zerstörung von (84) bzw. (85). Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei 3,96 ppm ein Singulett für die Methoxygruppe und die CH₂-Gruppe des Homophthalsäureanhydrid-Derivates, ein Multiplett bei 6,46 ppm und ein Multiplett bei 6,6 ppm für die beiden H-Atome des Aromaten. Im IR-Spektrum findet man für die Anhydrid-Gruppe eine Bande bei 1730 cm⁻¹ und bei 1775 cm⁻¹.

3.11.2. Alkoholkomponente (92)

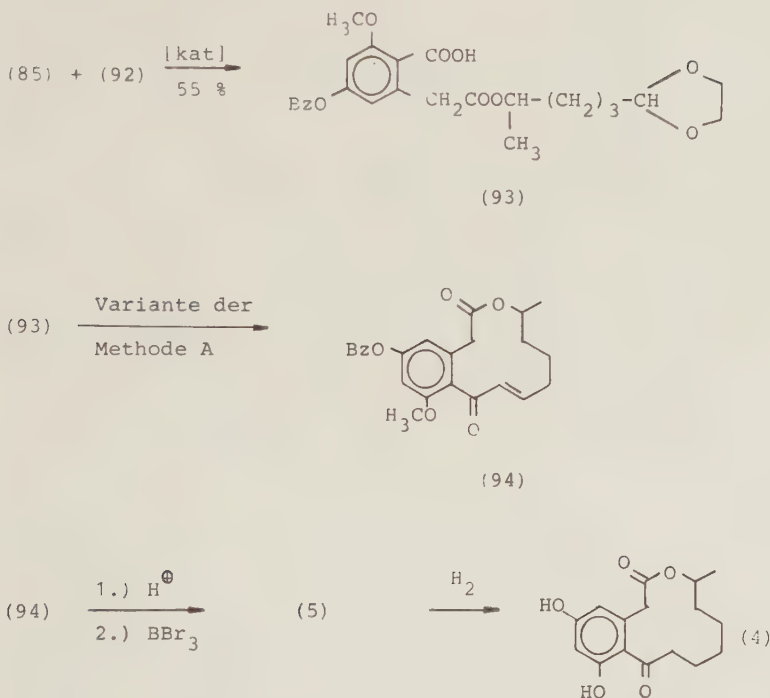
Syntheschema



Aus der Veresterung von Aldoldimethylacetal (86) mit Propionsäureanhydrid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), d.h. nach der Veresterungsmethode von A. Hassner³⁶⁾, erhält man Propionsäure-1-methyl-3,3-dimethoxypropylester (87) in 95 % Ausbeute. Durch Acetalspaltung entsteht, mit 92 % Ausbeute, die Aldehydkomponente, Aldolpropionat (88), für die Wittig-Reaktion mit 2-Brommethyl-1,3-dioxyl-triphenylphosphoran (89)⁴³⁾, aus der man mit 72 % Ausbeute 2-(4-Propionoxypenten(1)yl)-1,3-dioxolan (90) synthetisiert. Das Propionat wurde an Stelle des Acetates gewählt, um die Wasserunlöslichkeit zu erhöhen, welche für die Aufarbeitung nach der Acetalspaltung wichtig ist. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt im Bereich 4,8 ppm bis 5,8 ppm ein Multiplett für die beiden olefinischen H-Atome und die beiden H-Atome am C-Atom der acetalisierten Aldehydfunktion und am C-Atom der veresterten Alkoholfunktion. Die H-Atome des Acetals liegen als Singulett bei 4 ppm. Nach Hydrierung⁴⁴⁾ mit Pd/C als Katalysator erhält man mit 94 % Ausbeute 2-(4-Propionoxypentyl)-1,3-dioxolan (91). Durch alkalische Verseifung erhält man so die gewünschte Alkoholkomponente (92) 2-(4-Hydroxypentyl)-1,3-dioxolan in 87%iger Ausbeute.

3.12. Darstellung von Curvularin (4)

Synteseschema



Die Synthese beginnt mit der Reaktion zwischen dem Anhydrid (85) und dem sekundären Alkohol (92). Dabei zeigte es sich, daß die Reaktion nur schwer in Richtung des Produktes (93) abläuft. Die beiden Äthergruppen in (85) stören den Ablauf erheblich, wie Kontrollversuche mit Homophthalsäureanhydrid und (92) zeigten: die Reaktion geschieht nahezu quantitativ in siedendem Toluol auch ohne Katalysator, (85) und (92) reagieren so jedoch nicht. Versuche mit Pyridin als Katalysator und Lösungsmittel⁴⁵⁾ führten zu einem fluoreszierenden Teer, aus dem weder Edukt- noch Produktähnliches isoliert

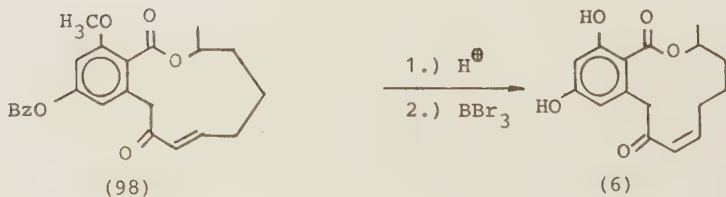
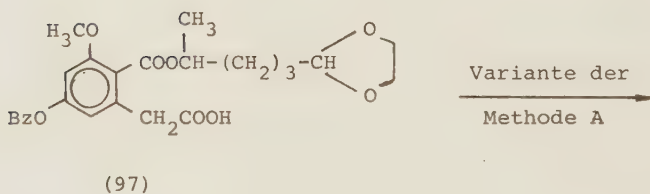
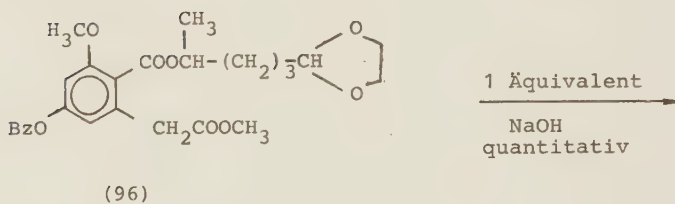
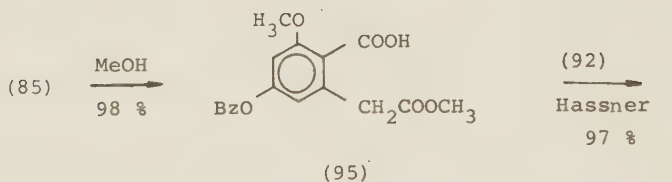
werden konnte. Versuche mit 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator⁴⁶⁾ ergaben kein Ergebnis, jedoch mit 4-Pyrrolidinopyridin als Base und Katalysator, bei 3tägigem Kochen im THF, brachte schließlich den Erfolg, wobei eine mittlere Ausbeute von 55 % in Kauf genommen wird. Der störende Einfluß der Äthergruppen zeigt sich auch bei der Addition von N-Phenyl-keteniminylliden-triphenylphosphoran an (93): die Ausbeute am entsprechenden Acyl-Ylid von (93) beträgt nur noch 37 % im Vergleich zu durchschnittlichen 80 %! (93), 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäure-(1-methyl-4-(1,3-dioxoyl-2)-butylester, fällt als Öl an.

Für die Cyclisierung wird eine Variante der Methode A verwendet, da das Cyclisierungsprodukt basenlabil und empfindlich ist. Es wird daher nicht das Phosphoniumsalz in einen basischen Puffer getropft, sondern gleichzeitig Phosphoniumsalz und äquimolare Menge Base zu einer gut gerührten Suspension aus Wasser und Toluol getropft. Nach der Aufarbeitung erhält man ein tief-rotes Öl, IR-, ¹H-NMR- und Massenspektrum zeigen jedoch kein Produkt. Offensichtlich wird hier die Grenze bei der Synthese von makrocyclischen Ketonen über eine intramolekulare Wittig-Reaktion mit Acyl-Yliden, bei Raumtemperatur, erreicht. Für die Reaktionsträgheit spielen scheinbar zwei Faktoren eine Rolle: zum einen die beiden Äthergruppen, deren störender Einfluß bereits bei der Halbesterbildung und der Addition von N-Phenyl-keteniminylliden-triphenylphosphoran und folgender Umlagerung zum Acyl-Ylid zum Vorschein kommt, zum anderen die Ring-Größe: der Naturstoff enthält einen 12-Ring. Wie aus den Cyclisierungen unter 3.3. ermittelt, nimmt die Tendenz zur Ringbildung vom 17- zum 13-Ring ab, wobei hier auch noch 6 sp²-Kohlenstoff-Atome bzw. Sauerstoff-Atome im Ring enthalten sind. Dadurch verliert der Ring an Flexibilität, zumal zu erwarten ist, daß der Aromat, die Ketogruppe und die Doppelbindung, wegen der Konjugation, ein relativ planares und damit starres System bilden sollten. Dies alles würde erklären, weswegen der Ringschluß hier ausbleibt. Eine weitere Erklärung liefert ein Molekülmodell: die Methylgruppe

des Esters zeigt deutlich die sterische Hinderung zu den H-Atomen im Ring. Die freie Drehbarkeit des Ringes ist dadurch stark eingeschränkt.

3.13. Darstellung von Resorcyloid (6)

Syntheschema



Die Synthese beginnt mit der Überführung von (85) in den methylischen Halbester 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylessigsäure-methylester (95)³⁷⁾. Dies dient dazu, daß bei der späteren partiellen Verseifung des Diesters (96) nur das wertlose Methanol verloren geht, anstelle des viel kostbareren Alkohols (92), bei Verwendung von 2 Äquivalenten davon zur Darstellung eines entsprechenden Diesters. Die Veresterung von (95) mit (92) zu 2-(Carbonsäure-4-dioxyl)-1-methylbutylester)-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylessigsäuremethylester (96) erfordert eine spezielle Methode, da die Methode nach Hassner³⁶⁾ nicht in ihrer ursprünglichen Form verwendet werden kann: erst ein 2-tägiges Kochen in Benzol, wesentlich mehr Katalysator, 4-Pyrrolidino-pyridin als Katalysator, doppelt soviel Dicyclohexylcarbodiimid und Molekularsieb führen dann zum Erfolg, der mit 97 % Ausbeute gekrönt ist. Die partielle Verseifung³⁷⁾ ergibt quantitativ 2-(Carbonsäure-4-dioxyl-1-methyl-butylester)-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylessigsäure (97).

Die Cyclisierung erfordert auch hier, wie bei 3.12., aus den gleichen Gründen, die Variante der Methode A. Nach der Aufarbeitung erhält man ein tief-rotes Öl, IR-, ¹H-NMR- und Massenspektrum zeigen jedoch kein Produkt. Da auch hier, wie bei 3.12., ein 12-Ring entstehen würde, bestätigt die Nicht-Ausbildung das unter 3.12. Beschriebene: Hier zeigt sich der störende Einfluß der beiden Äthergruppen bei der Veresterung, die besondere Bedingungen erfordert, und bei der Addition von N-Phenyl-Keteniminyliden-triphenyl-phosphoran und Umlagerung zum Acyl-Ylid, das auch hier nur mit 39 % Ausbeute erfolgt. In diesem Naturstoff sind ebenfalls 6 sp²-Kohlenstoffatome bzw. Sauerstoffatome enthalten, so daß der Ring ebenfalls an Flexibilität verliert. Unterschiedlich ist hier das konjugierte System, das sich auf den Aromaten und der Ketogruppe des Esters beschränkt, jedoch als zweites konjugiertes System die α,β ungesättigte Ketogruppe enthält. Gleichgeblieben ist auch hier die störende sterische Wechselwirkung der Methylgruppe des Esters.

4. Experimenteller Teil

4.1. Vorbemerkungen

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Protonenresonanzspektrometer JNM-PMX60 der Firma JEOL, Tokyo, aufgenommen. Als innerer Standard diente TMS, als Lösungsmittel CDCl_3 , wenn nicht gesondert angegeben. Die chemische Verschiebung bezieht sich auf die δ -Skala.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgt mit dem Spektralphotometer Acculab 3 der Firma Beckman. Die Absorption ist in cm^{-1} angegeben. Flüssigkeiten wurden als Filme, Feststoffe als KBr-Presslinge vermessen.

Für die C,H-Analysen stand ein Verbrennungsautomat der Firma Heraeus zur Verfügung.

Die Massenspektren sind mit dem Massenspektrometer Varian MAT, Modell CH-4B (EFO-4B-Quelle, 70eV, Direkteinlaß) aufgenommen worden.

Die GC-Analysen erfolgten mit einem Perkin Elmer Sigma 1 Gaschromatographen (Split, N_2 , FID) mit der Kapillarsäule SE54, Länge 50 m und einem Packard, Modell 427 mit der Säule OV 17, 5 % auf Chromosorb (ID = 2 mm, Länge = 2 m), FID, N_2 .

Der Index (K) gibt die Reinigung der dargestellten Substanzen durch Kugelrohrdestillation an. Die erwähnten Temperaturen beziehen sich dann auf die Luftbadtemperatur.

Im folgenden Text wird Natrium- bis -trimethyl-silylamid als NaHMDS abgekürzt, N-Phenyl-Keteniminyliden-triphenylphosphoran als N-Phenyl bezeichnet.

4.2. Darstellung von N-Phenylketeniminyliden-triphenylphosphoran (7)

Arbeitsvorschrift⁴⁷⁾:

Man tropft unter Stickstoffschutz bei Raumtemperatur in eine Lösung von 124 g (450 mmol) Methyltriphenylphosphoran in 1000 ml Benzol/THF = 1:1 unter kräftigem Rühren 25,1 g (150 mmol) Phenylisonitril-dichlorid, wobei sich ein dicker, weißer Niederschlag von Methyl-triphenylphosphoniumchlorid abscheidet und sich die Lösung orange-rot färbt.

Es wird noch eine Stunde gerührt und dann das ausgefallene Phosphoniumsalz unter Feuchtigkeitsausschluß abfiltriert. Das Lösungsmittel wird weitgehend abgezogen; den zähen roten Rückstand versetzt man mit ca. 300 ml Essigester-Äther = 1:1, wobei das Phosphoran in Form hellgelber Kristalle ausfällt, die sich aus abs. Essigester umkristallisieren lassen.

4.3. Darstellung von Acyl-Yliden aus Carbonsäuren und N-Phenylketeniminyliden-triphenylphosphoran

Spezielle Arbeitsvorschrift für längerkettige Carbonsäuren in Anlehnung an Arbeitsvorschrift für kurzkettige Carbonsäuren⁴⁸⁾:

10 mmol einer längerkettigen ω -Acetal-Carbonsäure (Anzahl der Kettenglieder ≥ 10 Atome) werden unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffschutz, gelöst in abs. Essigester, zu einer Suspension von 10,5 mmol der Verbindung (7) in 50 ml abs. Essigester gegeben. Nach 5-stündigem Erhitzen der Reaktionslösung auf 65°C wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml abs. Benzol, das 3 ml abs. Äthanol enthält, aufgenommen.

Anschließend wird 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer trägt man den Rückstand auf eine Kieselgel-Säule auf und eluiert mit

Methylenchlorid/Äther = 1:1. Nach Eluation der Verunreinigungen und des Urethans wird das Acyl-Ylid mit Methanol aus der Säule gewaschen. Man destilliert das Methanol am Rotationsverdampfer ab und trocknet das Acyl-Ylid im Ölpumpenvakuum. Diese langkettigen Acyl-Ylide fallen als Öle an und wurden ohne weitere Reinigung für die Cyclisierungsmethode A verwendet. Es entfielen daher die Schmelzpunkte und die Elementaranalysen.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Carbonsäuren zu Acyl-Yliden umgesetzt:

	Ausbeute	C=O IR-Bande des Acyl-Ylids
(23a)	80 %	1520 cm^{-1}
(23b)	80 %	1520 cm^{-1}
(23c)	82 %	1520 cm^{-1}
(23d)	82 %	1520 cm^{-1}
(46)	83 %	1520 cm^{-1}
(58)	81 %	1520 cm^{-1}
(93)	37 %	1540 cm^{-1}
(97)	39 %	1525 cm^{-1}

4.4. Cyclisierungsmethode A

Die nach 4.3. dargestellten Acyl-Ylide werden in der doppelt äquimolaren Menge 0,1 n HCl unter Zusatz von soviel Tetrahydrofuran gelöst, daß eine klare Lösung entsteht und 24 h bei 40°C gerührt. Das Gesamtvolumen sollte so mindestens 500 ml betragen. Dabei bilden sich unter Abspaltung der Acetalgruppe die Phosphoniumchloride (15). Diese Lösung wird, unter kräftigem Rühren, über einen Zeitraum von 3 - 4 Tagen, mittels eines Dosiertropftrichters, zu einer Suspension von 2 l Robinson-Puffer⁴⁹⁾ ($\text{pH} \approx 8,5$) und 1 l Toluol getropft. Dann trennt man die Toluolphase ab und schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit Toluol aus. Die Toluolphasen werden mit

Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel, mit Hexan/Äther = 3:1 als Laufmittel, und durch Destillation gereinigt.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.4.1. 2,9-Cyclotridecadien-1-on (25a)

aus Acetal-Säure 2-(ω-Undec(6)en-säure)-1,3-dioxolan (23a) und N-Phenyl (7) mit 33 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Acyl-Ylid, chromatographische Reinigung mit Hexan/Äther = 3:1, Sdp 90°/0,05 torr IR (Film): 2995, 2910, 2880 (CH₂), 1660 (C=O), 1690 (C=C-CO), 1630 (C=C), 985 (C=C), 700 (C=C).

¹H-NMR: 1,1-2,6 (m, 16H), 5,2-5,6 (m, 2H, -(CH₂)₅-CH=CH-(CH₂)₃-), 6,2 (d, J=16 Hz, 1H, OC-CH=CH-), 6,9 (dxt, J=16 Hz und J = 7,2 Hz, 1H, OC-CH=CH-).

MS (70eV): m/e = 192 (M⁺)

C₁₃H₂₀O (192,3) Ber. C 81,20 H 10,48

Gef. C 81,39 H 10,59

4.4.2. 2,10-Cyclotetradecadien-1-on (25b)

aus Acetal-Säure 2-(ω-Dodec(7)en-säure)-1,3-dioxolan (23b) und N-Phenyl (7) mit 44 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Acyl-Ylid, chromatographische Reinigung mit Hexan/Äther = 3:1, Sdp 93°/0,05 torr

IR (Film): 2995, 2910, 2840 (CH₂), 1660 (C=O), 1690 (C=C-CO), 1630 (C=C), 990 (C=C), 700 (C=C).

¹H-NMR: 0,9-2,65 (m, 18H), 5,2-5,6 (m, 2H, -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₃-), 6,2 (d, J=16 Hz, 1H, OC-CH=CH-), 6,9 (dxt, J=16 Hz und J = 7,2 Hz, 1H, OC-CH=CH-).

MS(70eV): m/e = 206 (M^+)

$C_{14}H_{22}O$ (206,3)	Ber. C 81,50	H 10,75
	Gef. C 81,52	H 10,78

4.4.3. 2,11-Cyclopentadecadien-1-on (25c)

aus Acetal-Säure 2-(ω -Tridec(8)en-säure)-1,3-dioxolan (23c) und N-Phenyl (7) mit 52 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Acyl-Ylid, chromatographische Reinigung mit Hexan/Äther = 3:1, Sdp 94°/0,01 torr

IR (Film): 2995, 2905, 2840 (CH_2), 1660 (C=O), 1680 (C=C-CO), 1620 (C=C), 970 (C=C), 710 (C=C)

1H -NMR: 1,1-2,65 (m, 20H), 5,2-5,6 (m, 2H, $-(CH_2)_7-\underline{CH=CH}-$ (CH_2)₃-), 6,2 (d, J=16 Hz, 1H, OC- $\underline{CH=CH}-$), 6,9 (dxt, J = 16 Hz und J = 7,2 Hz, 1H, OC- $\underline{CH=CH}-$).

MS(70eV): m/e = 220 (M^+)

$C_{15}H_{24}O$ (220,4)	Ber. C 81,76	H 10,98
	Gef. C 81,73	H 11,09

4.4.4. 2,12-Cyclohexadecadien-1-on (25d)

aus Acetal-Säure 2-(ω -Tetradec(9)en-säure)-1,3-dioxolan (23d) und N-Phenyl (7) mit 56 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Acyl-Ylid, chromatographische Reinigung mit Hexan/Äther = 3:1, Sdp 112°/0,02 torr

IR (Film): 3000, 2920, 2850 (CH_2), 1670 (C=O), 1690 (C=C-CO), 1625 (C=C), 980 (C=C), 710 (C=C)

1H -NMR: 1,1-2,8 (m, 22H), 5,2-5,6 (m, 2H, $-(CH_2)_8-\underline{CH=CH}-(CH_2)_3-$), 6,2 (d, J=16 Hz, 1H, OC- $\underline{CH=CH}-$), 6,9 (dxt, J = 16 Hz und J = 7,2 Hz, 1H, OC- $\underline{CH=CH}-$).

MS(70eV): m/e = 234 (M^+)

$C_{16}H_{26}O$ (234,4)	Ber. C 81,99	H 11,18
	Gef. C 82,12	H 11,07

4.4.5. 2,9 Cycloheptadecadien-1-on (48)

aus Acetal-Säure 2-(ω -Pentadec(6)en-säure-1,3-dioxolan (46) und N-Phenyl (7) mit 60 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Acyl-Ylid, chromatographische Reinigung mit Hexar Äther = 3:1, Sdp $125^{\circ}/0,01$ torr Sdp $125^{\circ}/0,01$ torr, Sdp.Lit. 20): nicht angegeben IR (Film): 3000, 2930, 2850 (CH_2), 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1690 ($\text{C}=\text{C}-\text{CO}$), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 985 ($\text{C}=\text{C}$), 700 ($\text{C}=\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-2,8 (m, 24H), 5,2-5,6 (m, 2H, $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-$), 6,2 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{OC}-\text{CH}=\text{CH}-$), 6,9 (dxt, $J = 16$ Hz und $J = 7,2$ Hz, 1H, $\text{OC}-\text{CH}=\text{CH}-$).

4.4.6. 7'-Dehydrozearalenondimethyläther (59)

aus Acetal-Säure (6-(2-Carbonsäure-1,1-dimethoxy-3-butyl-ester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)ylsäure (58) und N-Phenyl (7) mit 41 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Acyl-Ylid chromatographische Reinigung mit Äther, Smp 125° , weitere Charakterisierung und Reinigung: Überführung in den bekannten Zearalenondimethyläther^{6, 7, 8, 9, 10, 50} durch Hydrierung mit Red-Al^{31}).

$^1\text{H-NMR}$: 1,33 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CCH_3), 1,45-1,9 (m, 8H, CH_2), 3,8 (s, 6H, OCH_3), 5,05-5,55 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 5,60-6,45 (m, 4H, olefinisch, 1H, aromatisch), 6,55 (m, 1H, aromatisch).

4.5. Cyclisierungsmethode B

Spezielle Arbeitsvorschrift für längerkettige Carbonsäuren in Anlehnung an Arbeitsvorschrift für kurz-kettige Carbonsäuren⁴⁸).

10 mmol einer längerkettigen ω -Aldehyd-Carbonsäure (Anzahl der Kettenglieder ≥ 12 Atome) werden unter Feuchtigkeitsaus-

schluß und Stickstoffschutz, gelöst in abs. Essigester, zu einer Suspension von 10,5 mmol der Verbindung (7) in 50 ml abs. Essigester gegeben. Nach 5-stündigem Erhitzen auf 65°C wird das Lösungsmittel gegen ca. 500 ml abs. Toluol ausgetauscht.

Die so erhaltene Lösung des ω -Aldehyd-acyl(N-phenylcarbamoyl)-Ylides wird mittels eines Dosiertropftrichters, über einen Zeitraum von 3-4 Tagen, zu 2 l siedenden, abs. Toluol, das 10 mmol Adonit enthält, getropft. Nach Erkalten filtriert man vom ausgefallenen Urethan und Adonit ab, destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und chromatographiert den Rückstand an einer kurzen Kieselgelsäule mit Hexan/Äther = 3:1 als Laufmittel.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

- 2,9-Cyclotridecadien-1-on (25a)
- 2,10-Cyclotetradecadien-1-on (25b)
- 2,11-Cyclopentadecadien-1-on (25c)
- 2,12-Cyclohexadecadien-1-on (25d)
- 2,9-Cycloheptadecadien-1-on (48)

In ihren Eigenschaften unterscheiden sich diese Verbindungen nicht von den nach Methode A dargestellten; unterschiedlich ist nur die Ausbeute, bezüglich der Annahme, daß die Addition von (7) und die Umlagerung quantitativ verläuft:

Makrocyclus	Ausgangsverbindung	Ausbeute
(25a)	(24a)	41 %
(25b)	(24b)	53 %
(25c)	(24c)	60 %
(25d)	(24d)	66 %
(48)	(47)	68 %

4.6. Variante der Cyclisierungsmethode A

Da die Naturstoffe $\alpha\beta$ -Dehydrocurcularin (5) und cis- und trans-Resorcyliid (6) basenlabil und empfindlich sind, wird eine Variante von A zur Cyclisierung verwendet:

Das nach 4.3. dargestellte Acyl-Ylid wird, wie in Methode A beschrieben, in das Phosphoniumchlorid überführt. Mit Dosiertropftrichter I wird die Phosphoniumchlorid-Lösung und mit Dosiertropftrichter II eine zur Säuremenge äquimolare wäßrige LiOH-Lösung in eine kräftig gerührte Suspension von 1,5 l H_2O und 1 l Toluol, über einen Zeitraum von 3-4 Tagen, getropft, und zwar so, daß die Base immer im Unterschuß ist.

4.7. Darstellung von ω -Ester-Aldehyden durch Ozonolyse

Arbeitsvorschrift⁵¹:

In eine auf $-40^\circ C$ abgekühlte Lösung von 400 mmol des Enol-äthers oder ungesättigten Säureesters in Methylenchlorid leitet man so lange Ozon ein, bis eine nachgeschaltete Waschflasche mit KJ-Lösung das Ende der Ozonaufnahme, durch Jod-Abscheidung, anzeigt. Nach halbstündigem Spülen mit Stickstoff, tropft man bei $-40^\circ C$ 440 mmol ϕ_3P , gelöst in wenig Methylenchlorid, zur reduktiven Spaltung, zu. Dann läßt man die Lösung langsam, unter Stickstoffschutz auf Raumtemperatur kommen und unter Wasserkühlung wird über Nacht weitergerührt. Danach destilliert man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, nimmt den Rückstand mit Hexan auf, filtriert vom ausgefallenen ϕ_3PO ab und friert das restliche ϕ_3PO bei $-20^\circ C$ aus. Nach erneutem Abfiltrieren wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand einer Destillation unterworfen. Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.7.1. ω -Formyl-hexansäuremethylester (27)

aus 1-Methoxycyclohepten-1 (26)⁵²⁾ mit 30 % Ausbeute
Sdp 70°/0,1 torr Lit. Sdp.²³⁾ 70°/0,1 torr
IR (Film): 2950 (CH₂), 2850, 2750 (CHO), 1730-1740 (C=O),
1200 (C-O).
1H-NMR: 1,1-2,65 (m, 10H), 3,66 (s, 3H), 9,8 (m, 1H).

4.7.2. ω -Formyl-heptansäuremethylester (29)

aus 1-Methoxycycloocten-1 (28)⁵²⁾ mit 43 % Ausbeute
Sdp 71°/0,01 torr Lit. Sdp.^{53, 54, 55)} 75°-78°/0,05 torr
IR (Film): 2960 (CH₂), 2855, 2750 (CHO), 1730-1740 (C=O),
1205 (C-O).
1H-NMR: 1,1-2,65 (m, 12H), 3,66 (s, 3H), 9,85 (m, 1H).

4.7.3. ω -Formyl-octansäuremethylester (31)

aus Ölsäuremethylester (30)⁵⁶⁾ mit 75 % Ausbeute
Sdp 83°/0,01 torr Lit. Sdp.²⁰⁾: nicht angegeben
IR (Film): 2960 (CH₂), 2855, 2750 (CHO), 1730-1740 (C=O),
1210 (C-O).
1H-NMR: 1,1-2,65 (m, 14H), 3,66 (s, 3H), 9,8 (m, 1H).

4.7.4. ω -Formyl-nonansäuremethylester (33)

aus 10-Undecensäuremethylester (32)⁵⁷⁾ mit 87 % Ausbeute
Sdp 91°/0,01 torr Lit. Sdp.^{58, 59, 60)} 90°-91°/0,01 torr
IR (Film): 2955 (CH₂), 2850, 2755 (CHO), 1730-1740 (C=O),
1205 (C-O).
1H-NMR: 1,1-2,65 (m, 16H), 3,66 (s, 3H), 9,8 (m, 1H).

4.8. Darstellung von ω -Acetal-Ester durch Acetalisierung

Arbeitsvorschrift⁶¹⁾:

1 mol Aldehyd werden mit 1,2 mol Äthylenglykol und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 500 ml abs. Toluol so lange am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt, bis sich kein Reaktionswasser mehr abscheidet. Nach dem Abkühlen wäscht man mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand einer Destillation unterworfen.

Nach dieser Vorschrift werden folgende Verbindungen dargestellt:

4.8.1. 2-(ω -Pentylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19a)

aus ω -Formyl-hexansäuremethylester (27) mit 91 % Ausbeute
Sdp 75°/0,2 torr

IR (Film): 2930, 2850 (CH_2), 1735 (C=O), 1135, 1035 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-2,1 (m, 10H, CH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3),

3,95 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, CH^{O}).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202,2)

Ber. C 59,38 H 8,97

Gef. C 59,45 H 8,90

4.8.2. 2-(ω -Hexylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19b)

aus ω -Formyl-heptansäuremethylester (29) mit 92 % Ausbeute
Sdp 83°/0,1 torr Lit.Sdp.⁶²⁾: 115°-116°/2 torr

IR (Film): 2910, 2840 (CH_2), 1735 (C=O), 1130, 1035 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-2,2 (m, 12H, CH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3),

3,95 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, CH^{O}).

4.8.3. 2-(ω -Heptylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19c)

aus ω -Formyl-octansäuremethylester (31) mit 94 % Ausbeute
Sdp $92^{\circ}/0,1$ torr Lit.Sdp.²⁰⁾: nicht angegeben.

IR (Film): 2940, 2835 (CH_2), 1735 (C=O), 1135, 1030 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-2,2 (m, 14H, CH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3),

3,95 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, CH^{O}).

4.8.4. 2-(ω -Octylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19d)

aus ω -Formyl-nonansäuremethylester (33) mit 90 % Ausbeute
Sdp $90^{\circ}/0,01$ torr

IR (Film): 2950, 2830 (CH_2), 1735 (C=O), 1130, 1040 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-2,2 (m, 16H, CH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3),

3,95 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, CH^{O}).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (244,3)

Ber. C 63,90 H 9,90

Gef. C 63,95 H 9,94

4.9. Darstellung von ω -Acetal-Aldehyden durch Reduktion mit
Red-Al

Arbeitsvorschrift²¹⁾:

Darstellung der Reduktionslösung:

Eine Lösung von Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)aluminium-hydrid
("Red-Al^R", 53 % in Benzol, 2 ml, 5,5 mmol) und 2 ml Toluol
werden, unter Stickstoffschutz, unter Rühren, auf 0°C ge-
kühlt. Zu dieser Lösung werden eine Mischung aus 0,65 ml N-
Methylpiperazin (6,05 mmol) und 3 ml Toluol getropft.

Durchführung der Reduktion (Anlehnung an Lit. 21):

10 mmol des zu reduzierenden Esters werden in 100 ml abs.

Toluol gelöst und unter Stickstoffschutz auf -50°C gekühlt.

Zu dieser Lösung werden 5,5 mmol der Reduktionslösung (bezogen auf Red-Al) getropft und 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach läßt man auf Raumtemperatur erwärmen, versetzt mit etwas Wasser, säuert mit verd. HCl auf $\text{pH} \approx 5$ an und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird gut mit Toluol ausgeschüttelt und die vereinigten Toluolphasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand über eine Drehbandkolonne destilliert.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.9.1. 2-(6-Oxohexyl)-1,3-dioxolan (21a)

aus 2-(ω -Pentylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19a)
mit 71 % Ausbeute

Sdp 80° - 82° /0,1 torr

IR (Film): 2910 (CH_2), 2850, 2700 (CHO), 1730 (C=O), 1135, 1030, 940 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-1,95 (m, 8H, CH_2), 2,45 (m, 2H, CH_2CHO),
3,95 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\text{O}}$),
9,85 (m, 1H, CHO).

MS(70eV): $m/e = 172 (\text{M}^+)$

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ (172,2)

Ber. C 62,77 H 9,36

Gef. C 62,85 H 9,44

4.9.2. 2-(7-Oxoheptyl)-1,3-dioxolan (21b)

aus 2-(ω-Hexylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19b)

mit 72 % Ausbeute

Sdp 85° - 86° /0,1 torr

IR (Film): 2920 (CH_2), 2850, 2720 (CHO), 1730 (C=O), 1130, 1030, 945 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-1,95 (m, 10H, CH_2), 2,45 (m, 2H, CH_2CHO),

3,95 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{O}$),

9,8 (m, 1H, CHO).

MS (70eV): m/e = 260 (M^+)

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (186,2)

Ber. C 64,49 H 9,74

Gef. C 64,55 H 9,80

4.9.3. 2-(8-Oxo-octyl)-1,3-dioxolan (21c)

aus 2-(ω-Heptylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19c)

mit 71 % Ausbeute

Sdp 92° - 94° /0,01 torr Lit.Sdp.⁶³⁾: nicht angegeben

IR (Film): 2920 (CH_2), 2840, 2700 (CHO), 1730 (C=O), 1135, 1035, 940 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-1,95 (m, 12H, CH_2), 2,45 (m, 2H, CH_2CHO),

3,95 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{O}$),

9,8 (m, 1H, CHO).

4.9.4. 2-(9-Oxononyl)-1,3-dioxolan (21d)

aus 2-(ω-Octylcarbonsäuremethylester)-1,3-dioxolan (19d)

mit 75 % Ausbeute

Sdp 110° - 115° /0,01 torr

IR (Film): 2910 (CH_2), 2840, 2720 (CHO), 1730 (C=O), 1130, 1035, 935 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-1,95 (m, 14H, CH_2), 2,45 (m, 2H, CH_2CHO),
3,95 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}^{\text{O}}_2$),
9,85 (m, 1H, CHO).

$\text{MS}(70\text{eV})$: $m/e = 214$ (M^+)

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (214,3)

Ber. C 67,26 H 10,35

Gef. C 67,13 H 10,46

4.10. Olefinierung nach Wittig

Spezielle Arbeitsvorschrift in Anlehnung an die allgemeine Arbeitsvorschrift²²⁾:

Zu einer Lösung des Phosphoniumsalzes²³⁾ (22) oder (45) in abs. DMF gibt man, unter Stickstoffschutz und Feuchtigkeitsausschluß, zwei Äquivalente festen NaHMDS bei Raumtemperatur. Dann tropft man den Aldehyd, gelöst in abs. DMF, bei Raumtemperatur und Stickstoff-Atmosphäre, bis zur völligen Entfärbung der roten Ylid-Lösung zu.

Die Lösung wird über Nacht gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom unlöslichen P_3O wird die wäßrige Lösung mit HCl auf etwa pH = 5 angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Der vereinte Äther wird, nach Trocknen über Na_2SO_4 , am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mit Hexan/Äther = 3:1 eluiert. Dabei bleibt das restliche P_3O und ein Teil der Verunreinigungen auf der Säule zurück. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterworfen.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.10.1. 2-(ω -Undec(6)ensäure)-1,3-dioxolan (23a)

aus 2-(6-Oxoheptyl)-1,3-dioxolan (21a) und 5-Valeriansäure-triphenylphosphoniumbromid (22) mit 70 % Ausbeute

Sdp 65° - 67° /0,01 torr K

IR (Film): 3600-2600 (breit, OH), 3000, 2930, 2850 (CH_2), 1730 (Schulter), 1700 (C=O), 1130, 1030, 935 (C-O Acetal)

$^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,55 (m, 16H, CH_2), 3,95 (m, 4H, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$), 5,4 (m, 2H, olefinisch), 10,2 (breit, 1H, COOH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (256,3)

Ber. C 65,60 H 9,44

Gef. C 65,77 H 9,51

4.10.2. 2-(ω -Dodec(7)ensäure)-1,3-dioxolan (23b)

aus 2-(7-Oxoheptyl)-1,3-dioxolan (21b) und 5-Valeriansäure-triphenylphosphoniumbromid (22) mit 52 % Ausbeute

Sdp 140° - 145° /0,01 torr K

IR (Film): 3600-2400 (breit, OH), 2995, 2920, 2850 (CH_2), 1730 (Schulter), 1700 (C=O), 1135, 1035, 935 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,55 (m, 18H, CH_2), 3,95 (m, 4H, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$), 5,4 (m, 2H, olefinisch), 10,8 (breit, 1H, COOH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (270,4)

Ber. C 66,63 H 9,69

Gef. C 66,68 H 9,61

4.10.3. 2-(ω -Tridec(8)ensäure)-1,3-dioxolan (23c)

aus 2-(8-Oxoöctyl)-1,3-dioxolan (21c) und 5-Valeriansäure-triphenylphosphoniumbromid (22) mit 68 % Ausbeute
Sdp 150° - 155° /0,01 torr K

IR (Film): 3000, 2920, 2850 (CH_2), 3500-2400 (breit, OH),
1730 (Schulter), 1700 (C=O), 1140, 1030, 940 (C-O Acetal).
 $^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,55 (m, 20H, CH_2), 3,95 (m, 4H, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$),
4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{O}$), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
10,4 (breit, 1H, COOH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (284,4)

Ber. C 67,57 H 9,92

Gef. C 67,79 H 9,85

4.10.4. 2-(ω -Tetradec(9)ensäure)-1,3-dioxolan (23d)

aus 2-(9-Oxononyl)-1,3-dioxolan (21d) und 5-Valeriansäure-triphenylphosphoniumbromid (22) mit 70 % Ausbeute
Sdp 120° - 125° /0,001 torr K

IR (Film): 3600-2400 (breit, OH), 2995, 2910, 2840 (CH_2),
1730 (Schulter) 1700 (C=O), 1140, 1030, 945 (C-O Acetal).
 $^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,55 (m, 22H, CH_2), 3,95 (m, 4H, $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$),
4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{O}$), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
10,7 (breit, 1H, COOH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$ (298,4)

Ber. C 68,42 H 10,13

Gef. C 68,58 H 10,01

4.10.5. 2-(ω-Pentadec(6)ensäure)-1,3-dioxolan (46)

aus 2-(6-Oxohexyl)-1,3-dioxolan (21a) und 9-Nonansäure-triphenylphosphoniumbromid (45) mit 65 % Ausbeute

Sdp 70° - $75^{\circ}/10^{-5}$ torr K

IR (Film): 3600-2400 (breit, OH), 2990, 2920, 2850 (CH_2), 1730 (Schulter), 1700 (C=O), 1145, 1040, 950 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-2,7 (m, 24H, CH_2), 3,95 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,9 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{O}$), 5,4 (m, 2H, olefinisch), 10,1 (breit, 1H, COOH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (312,4)

Ber. C 69,19 H 10,32

Gef. C 69,14 H 10,25

4.10.6. 2-(4-Propionoxypenten(1)yl)-1,3-dioxolan (90)

in abs. THF als Lösungsmittel und einem Äquivalent NaHMDS aus Aldolpropionat (88)⁶⁴⁾ und 2-Brommethyl-1,3-dioxoyl-triphenylphosphoran (89)⁴³⁾ mit 72 % Ausbeute.

Sdp $62^{\circ}/0,02$ torr

IR (Film): 2980, 2880 (CH_2), 1730 (C=O), 1130, 1040, 950 (C-O Acetal), 740 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$: 1,15 (d, $J = 4\text{H}_2$, 3H, OCH-CH_3), 1,2-1,35 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,0-2,7 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ und $\text{HC} = \text{CH}-\text{CH}_2$), 3,95 (m, 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,5 (m, 1H, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$), 4,8-6,2 (m, 3H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}-\text{O}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (214,3)

Ber. C 61,66 H 8,47

Gef. C 61,72 H 8,39

4.10.7. 2-(5-Hexensäure)-4,6-dimethoxy-benzoesäure (56)

spezielle Variante von²²⁾ zur Umkehr der stereo-chemischen Verhältnisse:

Zu einer Lösung bzw. Suspension von 5-Valeriansäure-tri-phenylphosphoniumbromid (22) in abs. THF tropft man, unter Stickstoffschutz und Raumtemperatur, 2 Äquivalente Butyl-Lithium, gelöst in n-Hexan, und rührt noch 15 min weiter. Dann wird eine Lösung von 2-Formyl-4,6-dimethoxy-lithium-benzoat (55) in abs. DMF hinzugetropft. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie unter 4.10. beschrieben. Nach der Säulenchromatographie wird der Rückstand aus Äther/Hexan umgefällt. Das farblose Öl wird im Hg-Vakuum bei 80° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 62 %.

IR (Film): 3650-2300 (breit, OH), 2920 (CH₂),
1695-1725 (breit, C=O), 1650 (C=C), 970 (C=C).

¹H-NMR: 1,6-2,6 (m, 6H, 3xCH₂), 3,85 (s, 6H, 2xOCH₃),
5,8-6,35 (m, 2H, CH=CH), 6,6 (m, 2H, arom.),
10,95 (m, 2H, COOH).

C₁₅H₁₈O₆ (294,3)

Ber. C 61,21 H 6,17

Gef. C 61,40 H 6,29

4.11. Acetalspaltung durch saure Hydrolyse

Die zu hydrolysierende Menge eines Acetals wird in so viel Lösungsmittel einer Mischung aus Aceton/Wasser = 2:1 gelöst, daß eine homogene Lösung entsteht. Dann wird mit konz. HCl auf pH ≈ 3,5 gebracht und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird sorgfältig mit halbkonzentrierter NaOH neutralisiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, etwa zur Hälfte, abdestilliert. Der Rückstand wird öfters mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Aus den NMR-Spektren ist zu ersehen, daß noch etwa 5 % Acetal nicht gespalten

sind und sich auch nicht von den hydrolysierten Acetalen durch Destillation oder Chromatographie trennen lassen. Es entfallen daher die Elementaranalysen. Die Spaltprodukte werden durch Überführung in Derivate nachgewiesen und dann gereinigt.

4.11.1. ω -Formyl-undec(5)ensäure (24a)

aus 2-(ω -Undec(6)ensäure)-1,3-dioxolan (23a) mit 98 % Ausbeute, bestimmt über das NMR-Spektrum.

Sdp 65° - 67° /0,01 torr K.

IR (Film): 2990, 2935 (CH_2), 2850, 2760 (CHO),
1730-1700 (breit, C=O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,6 (m, 16H, CH_2), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
9,8 (m, 1H, CHO), 10,3 (breit, 1H, COOH).

Derivat: (25a) 2,9-Cyclotridecadien-1-on

4.11.2. ω -Formyl-dodec(5)ensäure (24b)

aus 2-(ω -Dodec(7)ensäure)-1,3-dioxolan (23b) mit 97 % Ausbeute, bestimmt über das NMR-Spektrum.

Sdp 140° - 145° /0,01 torr K.

IR (Film): 2995, 2920 (CH_2), 2850, 2750 (CHO),
1730-1700 (breit, C=O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,6 (m, 18H, CH_2), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
9,85 (m, 1H, CHO), 10,2 (breit, 1H, COOH).

Derivat: (25b) 2,10-Cyclotetradecadien-1-on

4.11.3. ω -Formyl-tridec(5)ensäure (24c)

aus 2-(ω -Tridec(8)ensäure)-1,3-dioxolan (23c) mit 97 % Ausbeute, bestimmt über das NMR-Spektrum.

Sdp 150° - 155° /0,01 torr K.

IR (Film): 2995, 2920 (CH_2), 2850, 2750 (CHO),
1700-1730 (breit, C=O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,6 (m, 20H, CH_2), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
9,85 (m, 1H, CHO), 10,4 (breit, 1H, COOH).

Derivat: (25c) 2,11-Cyclopentadecadien-1-on

4.11.4. ω -Formyl-tetradec(5)ensäure (24d)

aus 2-(ω -Tetradec(9)ensäure)-1,3-dioxolan (23d) mit 98 % Ausbeute, bestimmt über das NMR-Spektrum.

Sdp 120° - 125° /0,001 torr K.

IR (Film): 2995, 2910 (CH_2), 2850, 2750 (CHO),
1700-1730 (breit, C=O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,05-2,6 (m, 22H, CH_2), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
9,8 (m, 1H, CHO), 10,4 (breit, 1H, COOH).

Derivat: (25d) 2,12-Cyclohexadecadien-1-on

4.11.5. ω -Formyl-pentadec(9)ensäure (47)

aus 2-(ω -Pentadec(6)ensäure)-1,3-dioxolan (46) mit 96 % Ausbeute, bestimmt über das NMR-Spektrum.

Sdp 70° - 75° / 10^{-5} torr K.

IR (Film): 2990, 2920 (CH_2), 2850, 2750 (CHO),
1700-1730 (breit, C=O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1-2,73 (m, 24H, CH_2), 5,4 (m, 2H, olefinisch),
9,85 (m, 1H, CHO), 10,2 (breit, 1H, COOH).

Derivat: (48) 2,9-Cycloheptadecadien-1-on

4.11.6. Aldolpropionat (88)

aus Propionsäure-1-methyl-3,3-dimethoxy-propylester (87)
mit 92 % Ausbeute, bestimmt über das NMR-Spektrum.

Sdp $48^{\circ}/2$ torr Lit.Sdp.⁶⁴⁾: $75^{\circ}-76^{\circ}/12$ torr

IR (Film): 3000, 2960 (CH_2), 2850, 2750 (CHO),
1720-1740 (breit, C=O), 1185 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,1 (tr, $J = 9$ Hz, 3H), 1,3 (d, $J = 6$ Hz, 3H,
 $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 2,3 (q, $J = 9$ Hz, 2H, $\text{O=C-CH}_2\text{-CH}_3$),
2,5-2,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$), 4,9-5,6 (m, 1H), 9,7 (m, 1H, CHO).
Derivat: (90) 2-(4-Propionoxypenten(1)yl)-1,3-dioxolan.

4.12. Darstellung von 14-Methyl-5-cyclopentadecen-1-on (44) durch Methylierung mit Methyl-Lithium

Arbeitsvorschrift²⁹⁾:

Zu einer Suspension von 4,5 mmol CuJ in 25 ml abs. Äther
werden, unter Rühren und Stickstoffschutz, bei -10° 9 mmol
Methylolithium in Äther getropft. Dann werden 4,1 mmol 2,11-
Cyclopentadecadien-1-on (25c), gelöst in 10 ml Äther, über
einen Zeitraum von 10 min, bei -10° getropft und 30 min bei
dieser Temperatur weitergerührt. Danach wird die Reaktions-
lösung in kalte, verd. H_2SO_4 gegossen und mit Äther ausge-
schüttelt. Die organischen Phasen werden mit Wasser und
5%iger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und
das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der
Rückstand wird im Vakuum destilliert. Ausbeute 87 %.

Sdp $80^{\circ}-81^{\circ}/0,01$ torr Lit.Sdp.²⁰⁾: nicht angegeben.

IR (Film): 2990, 2920, 2850 (CH_2), 1700 (C=O), 1450 (CH_2).

$^1\text{H-NMR}$: 0,92 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,1-2,7 (m, 23H),
5,2-5,6 (m, 2H, olefinisch).

4.13. Hydrierung mit Wasserstoff an Pd/C

Arbeitsvorschrift⁴⁴⁾:

1 g der zu hydrierenden Verbindung werden in

5 ml Essigester mit 1 g 5 % Pd/C so lange mit Wasserstoff behandelt, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.13.1. Muscon (1)

aus 14-Methyl-5-cyclopentadecen-1-on (44) mit 98 % Ausbeute.
Sdp $81^{\circ}/0,01$ torr Lit.Sdp.²⁹⁾: $95^{\circ}/0,05$ torr.

IR (Film): 2930, 2860, (CH_2), 1705 (C=O), 1460 (CH_2).

$^1\text{H-NMR}$: 0,92 (d, $J = 6$ Hz), 1,1-2,5 (m, 27H).

4.13.2. 2-(4-Propionoxy-pentyl)-1,3-dioxolan (91)

aus 2-(4-Propionoxypenten(1)yl)-1,3-dioxolan (90) mit 94 % Ausbeute.

Sdp $60^{\circ}/0,01$ torr

IR (Film): 2950, 2880 (CH_2), 1730 (C-O), 1130, 1035, 945 (C-O Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,2 (d, $J = 6$ Hz, 3H, OCH-CH_3), 0,9-2,7 (m, 11H),

3,95 (m, 4H, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$), 4,75-5,3 (m, 2H, $-\text{CH}^{\text{O}}_2$, $\text{CH}_3-\text{CH-O}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216,3)

Ber. C 61,09 H 9,32

Gef. C 61,15 H 9,23

4.14. Hydrierung mit Red-Al

Arbeitsvorschrift³¹⁾:

Es wird unter Stickstoffschutz und in abs. Benzol bzw. THF gearbeitet, andere Lösungsmittel führen zu unerwünschten Produkten!

Eine Lösung von 2 mmol Natrium- bis (2-methoxyäthoxy)aluminiumhydrid ($\hat{=}$ 4 Hydrid-Äquivalente) in Benzol (Red-Al) wird tropfenweise zu einer Suspension von 2 mmol CuBr in THF bei -5° bis 0° hinzugefügt und eine halbe Stunde bei 0° gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 1,67 mmol des Enons ($\hat{=}$ Verhältnis Kupferkomplex: Enon = 1,2:1) in 3 ml THF gegeben und eine halbe Stunde bei 0°C gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von 4 ml Wasser abgebrochen. Die Reaktionslösung wird in 25 ml einer gesättigten NH_4Cl -Lösung gegossen und öfters mit Äther ausgeschüttelt.

Die Ätherphasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.14.1 Zibeton (2)

aus 2,9-Cycloheptadecadien-1-on (48) mit 91 % Ausbeute
Sdp $114^{\circ}/0,02$ torr Lit.Sdp.²⁹⁾: $103^{\circ}/0,05$ torr

IR (Film): 3000, 2920, 2860 (CH_2), 1705 (C=O), 1460 (CH_2), 720 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-2,5 (m, 28H), 5,1-5,6 (m, 2H).

4.14.2. Zearalenondimethyläther (60)

aus 7'-Dehydrozearalenondimethyläther (59) mit 83 % Ausbeute chromatographische Reinigung an Kieselgel, Laufmittel 4 % Aceton- CHCl_3 ⁶⁾.

Smp: 124-125° Lit.Smp⁶⁾: 124-126°

¹H-NMR: 1,33 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1,9-2,9 (m, 12H, CH_2), 3,79 und 3,82 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 5,06-5,46 (m, 1H, $-\text{OCHCH}_3$), 5,95 (m, 1H, Aromat-C=CH-), 6,2-6,4 (m, 2H, 1H arom, Aromat-CH=C-), 6,6 (d, J = 1,5 Hz, 1H, arom.).

4.15. Diels-Alder-Reaktion mit silylierten Dien (50)

4.15.1. Darstellung von 4-Hydroxy-6-methoxy-phthalsäure-dimethylester (51)

Arbeitsvorschrift³²⁾:

Eine äquimolare Lösung von Acetylendicarbonsäuredimethylester und 1,1-Dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (50) (dargestellt aus der Acylierung von Vinylidenchlorid mit Acetylchlorid⁶⁵⁾, Behandlung mit Methanolat und anschließender Pyrolyse⁶⁶⁾, gefolgt von einer Silylierung mit Trimethylchlorsilan⁶⁷⁾) in abs. Benzol (1 ml/100 mg (50)) werden 30 min unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit 1 ml/100 mg (50) THF, das 1 Tropfen 3 % HCl enthält, aufgenommen. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel, mit Äther als Laufmittel, chromatographiert.

Ausbeute: 89 %

Smp: 140°-142° Lit.Smp.: 141°-142°

IR (Preßling): 3000-3600 (breit, OH), 3000 (arom.), 1725 (C=O), 1600 (arom.)

¹H-NMR: 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 2 Hz, 1H).

4.15.2. Darstellung von 2-Carbomethoxymethyl-4-hydroxy-6-methoxy-benzoesäuremethylester (82)

Arbeitsvorschrift³²⁾:

Eine Lösung von 39,2 mmol 1,1-Dimethoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (50) und 33,6 mmol von Allendicarbonsäuredimethylester⁴¹⁾ in 50 ml abs. Benzol werden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 ml THF, das 1 ml 3 % HCl enthält, gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst, über Na₂SO₄ getrocknet und an Kieselgel, mit Äther als Laufmittel, chromatographiert. Ausbeute: 72 %.

Smp: 68°C-70°

Lit.Smp: 70°-72°

IR (Preßling): 3000-3600 (breit, OH), 3000 (arom.),

2960 (CH₂), 1710-1730 (breit C=O), 1600 (arom.).

¹H-NMR: 3,66 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,45 (m, 2H).

4.16. Darstellung von 4,6-Dimethoxyphthalsäure (52)

Arbeitsvorschrift³⁵⁾:

27,2 g 4-Hydroxy-6-methoxy-phthalsäuredimethylester (51) werden in 57,2 g Dimethylsulfat aufgeschlämmt. Man gibt dann unter Rühren und nach Eintreten der Reaktion unter äußerer Kühlung 87,4 ml 12 n-NaOH so langsam zu, daß die Temperatur im Kolben etwa 40° beträgt. Dann wird zur Verseifung und Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfat noch 3 h auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wird mit verd. HCl angesäuert und nach Erkalten der weiße Festkörper abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 94 %

Smp: 157°

Lit.Smp³⁴⁾: 159°

IR (Preßling): 3650-2230 (breit, OH), 1700 (C=C), 1600 (arom.)

¹H-NMR(CDCl₃/DMSO⁶⁾: 3,8 (s, 6H, OCH₃), 6,7 (d, J = 2 Hz,

1H, arom.), 7,1 (d, J = 2 Hz, 1H, arom.).

4.17. Darstellung von 2-Carbomethoxymethyl-4-benzyloxy-6-methoxy-benzoesäuremethylester (83)

Arbeitsvorschrift³⁵⁾:

Eine Suspension von 35,6 g 2-Carbomethoxymethyl-4-hydroxy-6-methoxy-benzoesäuremethylester (82) in 280 ml abs. Methanol wird mit 9,7 g trockenem K_2CO_3 und 17,0 g Benzylchlorid 7 h im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wird das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, zur Vermeidung von Emulsionsbildung beim anschließenden Ausäthern mit Salzsäure gerade angesäuert, ausgeäthert, die Ätherlösung dreimal mit verd. NaOH, dann mit Wasser gewaschen, der Äther getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand ist ein Öl (96 % Ausbeute), das zur Entfernung geringer Mengen von Benzylchlorid kurze Zeit im Vakuum bei 140° erwärmt wird.

Der so dargestellte Ester (83) kann dann ohne weitere Reinigung zur Verseifung nach (84) verwendet werden.

IR (Film): 3030 (arom.), 3000, 2950, 2840 (CH_2), 1710-1730 (breit ($C=O$)), 1600 (arom.).

1H -NMR: 2,7 (s, 6H, $COOCH_3$), 2,85 (s, 3H, OCH_3), 2,9 (s, 2H, CH_2COOCH_3), 5,15 (s, 2H, $CH_2\emptyset$), 6,5 (s, 2H, arom.), 7,45 (s, 5H, $CH_2\emptyset$).

4.18. Alkalische Esterverseifung

Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit. 68).

Die zu verseifende Substanz wird in so viel Lösungsmittel eines 1:2 Gemisches aus Wasser/Methanol gelöst, daß eine klare Lösung entsteht, und mit einer doppelt äquimolaren Menge an festem NaOH versetzt und 6 h gekocht. Danach wird mit HCl auf $pH \approx 6$ angesäuert und das Methanol am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Es wird entweder von der ausgefallenen Carbonsäure abfiltriert oder mit Äther öfters ausgeschüttelt.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.18.1. 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäure (84)

aus 2-Carbomethoxymethyl-4-benzyloxy-6-methoxy-benzoesäuremethylester (83) mit 97 % Ausbeute, farblose Kristalle, aus Wasser umkristallisiert.

Smp: 176° - 177°

IR (Preßling): 3700-2400 (breit, OH), 3030 (arom.), 2930 (CH_2), 1715 ($-\text{CH}_2\text{COOH}$), 1695 (Arom.-COOH), 1600 (arom.).
1H-NMR(DMSO d_6): 3,65 (s, 2H, CH_2COOH), 3,8 (s, 3H, OCH_3), 5,15 (s, 2H, $\text{OCH}_2\emptyset$), 6,65 (s, 2H, arom.), 7,5 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\emptyset$), 12,4 (breit, 2H, COOH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (316,3)

Ber. C 64,55 H 5,10

Gef. C 64,51 H 5,13

4.18.2. 2-(4-Hydroxypentyl)-1,3-dioxolan (92)

aus 2-(4-Propionoxypentyl)-1,3-dioxolan (91) mit 87 % Ausbeute.

Sdp: $53^{\circ}/0,01$ torr Lit.Sdp^{69, 72}: nicht angegeben.

IR (Film): 3640-3020 (breit, OH), 2960, 2880 (CH_2), 1140, 1030, 945 (C-O Acetal), 1125 (C-O Alk.).

1H-NMR: 1,2 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1,35-2,5 (m, 7H, CH_2 , OH), 3,7-3,95 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$), 4,9 (m, 1H, $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$).

4.19. Darstellung der Anhydride

4.19.1. 4,6-Dimethoxyphthalsäure-anhydrid (53)

Arbeitsvorschrift^{34, 70)}:

400 mmol 4,6-Dimethoxy-phthalsäure (52) werden mit 250 ml Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten bei -20° wird vom Niederschlag abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Durch Einengen der Lösungsmittel erhält man weiteres (53). Der gesamte Niederschlag wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 96 %

weiße Kristalle, Smp 147° , Lit.Smp⁷⁰⁾: 147°

IR (Preßling): 2950 (CH_2), 1830, 1750 (C=O), 1620 (arom.), 1240, 1030 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 4,0 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (s, 3H, OCH_3),

6,7 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, arom.), 7,05 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, arom.).

4.19.2. 3-Methoxy-5-benzyloxy-homophthalsäure-anhydrid (85)

Arbeitsvorschrift:

10 mmol 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäure (84) werden mit 12 mmol Acetanhydrid in 50 ml abs. Toluol 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten bei -20°C wird der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 93 %

weiße Kristalle: Smp 163° - 153°

IR (Preßling): 1780, 1730 (C=O), 1600 (arom.), 1270, 1170 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 3,95 (s, 5H, OCH_3 , Arom. $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 5,25 (s, 2H, $\text{OCH}_2\emptyset$), 6,45 (m, 1H, arom.), 6,55 (m, 1H, arom.), 7,4 (s, 5H, $\text{OCH}_2\emptyset$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (298,3)

Ber. C 68,45 H 4,73

Gef. C 68,42 H 4,78

4.20. Darstellung von 2-Formyl-4,6-dimethoxy-benzoesäure (54)
bzw. des entsprechenden Li-Salzes (55)

Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit. 6):

Eine Lösung von 20 mmol Lithium-tri-tert.-butoxy-aluminiumhydrid⁷²⁾ in 80 ml THF wird langsam, über einen Zeitraum von 1 h, unter Rühren, und bei $-5^{\circ}\dots 0^{\circ}$, zu einer Lösung von 20 mmol 4,6-Dimethoxyphthalsäureanhydrid (53) in 60 ml THF getropft. Die Lösung wird weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 50 ml 50%igem Äthanol gelöst. Dazu gibt man 10 ml kalte konz. HCl und kühlt auf -20° ab und filtriert den Niederschlag. Die Lösung wird auf etwa 1/3 eingeengt und erneut mit 10 ml konz. HCl angesäuert und auf -20° gekühlt. Die gesamten Niederschläge werden im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 43 %.

Smp: $190^{\circ}\text{--}192^{\circ}$ Lit. Smp⁶⁾: $190^{\circ}\text{--}196^{\circ}$

Als weitere und endgültige Reinigung dient die Überführung in das Li-Salz (55), das für die anschließende Wittig-Reaktion benötigt wird:

Die dargestellte Menge (54) wird mit 26 mmol LiOH in 50 ml H_2O umgesetzt und vom Unlöslichen abgetrennt. Diese Lösung wird dann eingeengt, wobei sich (55) als weißes Salz abscheidet. Es wird gut abgesaugt und mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Zur Trocknung wird (55) in abs. CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel abdestilliert. Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Vorganges wird (55) bei 150° und 10^{-5} torr getrocknet.

Ausbeute: quantitativ

Smp: $184^{\circ}\text{--}189^{\circ}$

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}^6)$: 3,7 (s, 3H, OCH_3), 3,8 (s, 3H, OCH_3), 6,75 (s, 2H, arom.), 10,0 (s, 1H, CHO).

Ber. C 55,57 H 4,20

Gef. C 55,61 H 4,25

4.21. Veresterung nach Hassner

Arbeitsvorschrift³⁶⁾:

Eine Lösung von 10 mmol Carbonsäure, 11 mmol N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, 11 mmol Alkohol und 2 mmol 4-N,N-Dimethylamino-pyridin in 25-50 ml CH_2Cl_2 werden 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird vom Harnstoffderivat abfiltriert und das Filtrat dreimal mit 50 ml Wasser, dreimal mit 50 ml 5% Essigsäure und wieder dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand kann dann gereinigt werden.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.21.1. Propionsäure-1-methyl-3,3-dimethoxy-propylester (87)

aus Aldoldimethylacetal (86) mit 95 % Ausbeute.

Sdp: $78^\circ/0,01$ torr.

IR (Film): 3000, 2960, 2850 (CH_2), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1190, 1120, 1080, 1060 ($\text{C}-\text{O}$ Acetal).

$^1\text{H-NMR}$: 1,0-1,3 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1,6-2,3 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$),

3,35 (s, 6H, OCH_3), 4,45 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),

5,0 (m, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{O}$).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$ (190,2)

Ber. C 56,82 H 9,54

Gef. C 56,79 H 9,50

4.21.2. 6-(2-Carbonsäure-3,3-dimethoxy-1-methyl-propylester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)ylsäure-3,3-dimethoxy-1-methyl-propylester (57)

aus 2-(5-Hexensäure)-4,6-dimethoxybenzoesäure (56) und 2 Äquivalenten Aldoldimethylacetal mit 82 % Ausbeute farbloses Öl aus Hexan/Äther

IR (Film): 2930, 2850 (CH_2), 1720-1730 (C=O), 1600 (arom.), 1190 (C-O)

$^1\text{H-NMR}$: 1,2 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,0-2,2 (m, 10H, CH_2), 3,3 (s, 12H, OCH_3 d. Acetals), 3,85 (s, 6H, Arom- OCH_3), 4,5-5,0 (m, 4H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,8-6,7 (m, 4H, olefinisch, aromatisch).

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_{10}$ (526,6)

Ber. C 61,58 H 8,04

Gef. C 61,65 H 8,11

4.21.3. 2-(Carbonsäure-4-dioxyl-1-methyl-butylester)-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäure-methylester (96)

spezielle Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit. 36):

17 mmol 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäure-methylester (95) werden mit 20 mmol 2-(4-Hydroxypentyl)-1,3-dioxolan (92), 7 mmol 4-Pyrrolidino-pyridin als Katalysator, 34 mmol Dicyclohexylcarbodiimid und etwas Molekularsieb in abs. Benzol 48 h unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung geschieht nach Lit. 28). Chromatografische Reinigung an Kieselgel mit Äther ergibt ein farbloses Öl, das zur Entfernung des restlichen Alkohols am Kugelrohr bei $60^\circ/0,01 \text{ torr}$ behandelt wird: Ausbeute 92 %

IR (Film): 3500-2500 (OH, breit), 2970, 2940, 2860 (CH_2), 1735 (C=O), 1700 (C=O), 1610 (arom.), 1130, 1030 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,2 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,4-1,9 (m, 6H, CH_2), 3,8-4,0 (m, 12H, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{-COO}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, COOCH_3), 4,6-4,95 (m, 2H, $\text{CH}=\text{O}$, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,15 (s, 2H, OCH_2O), 6,5 (s, 2H, arom.), 7,4 (s, 5H, OCH_2O).

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (472,5)

Ber. C 66,08 H 6,83

Gef. C 66,02 H 6,89

4.22. Darstellung der Halbester

4.22.1. Durch partielle Verseifung der Diester

Arbeitsvorschrift³⁷⁾:

Ein Äquivalent des zu verseifenden Diester wird in so viel Lösungsmittel eines Methanol/Wasser = 2:1-Gemisches gelöst, daß eine klare Lösung entsteht, und dann mit einem Äquivalent festen NaOH versetzt und so lange gerührt, bis der pH-Wert nahezu neutral ist. Weitere Aufarbeitung nach 4.18.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

4.22.1.1. 6-(2-Carbonsäure-3,3-dimethoxy-1-methyl-propylester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)-ylsäure (58)

aus 6-(2-Carbonsäure-3,3-dimethoxy-1-methyl-propylester-3,5-dimethoxyphenyl)hexen(5)ylsäure-3,3-dimethoxy-1-methyl-propylester (57), farbloses Öl aus Hexan/Äther, Ausbeute 97 %

IR (Film): 3620-2400 (OH, breit), 2950 (CH_2), 1710-1730 (breit, C=O), 1600 (arom.), 1150, 1045 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,2 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,0-2,2 (m, 8H, CH_2), 3,3 (s, 6H, OCH_3 d. Acetals), 3,85 (s, 6H, Arom- OCH_3), 4,5-5,0 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,8-6,7 (m, 4H, olefinisch, aromatisch)

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (410,5)

Ber. C 61,45 H 7,37

Gef. C 61,52 H 7,44

4.22.1.2. 2-(Carbonsäure-4-dioxoyl-1-methyl-butylester)-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäure (97)

aus 2-(Carbonsäure-4-dioxoyl)-1-methyl-butylester-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäuremethylester (96), farbloses Öl aus Hexan/Äther, Ausbeute 95 %

IR (Film): 3600-2400 (breit, OH), 2940, 2860 (CH_2), 1720 (COOR), 1705 (COOH), 1605 (arom.), 1200, 1175 (C-O), 735 ($\emptyset$ -).

$^1\text{H-NMR}$: 1,2 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,4-2,0 (m, 6H, CH_2), 3,7-4,0 (m, 9 H, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{-COO}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 4,6-5,1 (m, 2H, CH^{O} , $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,15 (s, 2H, $\text{OCH}_2\emptyset$), 6,6 (m, 2H, arom.), 7,4 (s, 5H, $\text{OCH}_2\emptyset'$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (458,5)

Ber. C 65,49 H 6,60

Gef. C 65,54 H 6,65

4.22.2 Aus Carbonsäureanhydriden und Alkohol

4.22.2.1. 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylelessigsäuremethylester (95)

Arbeitsvorschrift:

20 mmol 3-Methoxy-5-benzyloxy-homophthalsäureanhydrid (85) werden in 100 ml abs. Methanol 24 h, unter Feuchtigkeitsausschluß, unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fällt (95) als weiße Kristalle an. Sie werden abgesaugt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 98 %

Smp: 138°

IR (Preßling): 3700-2400 (breit, OH), 1720 (COOCH_3), 1680 (COOH), 1600 (arom.), 1170 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 3,7 (s, 3H, COOCH_3), 3,95 (s, 5H, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), 5,15 (s, 2H, $\text{OCH}_2\emptyset$), 6,6 (s, 2H, arom.), 7,4 (s, 5H, $-\text{OCH}_2\emptyset$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (330,3)

Ber. C 65,44 H 5,49

Gef. C 65,40 H 5,53

4.22.2.2. 2-Carbonsäure-3-methoxy-5-benzyloxy-phenylessigsäure-(1-methyl-4-(1,3-dioxyl-2)-butylester (93)

Arbeitsvorschrift in Anlehnung an Lit. 46):

20 mmol 3-Methoxy-5-benzyloxy-homophthalsäureanhydrid (85) werden mit 25 mmol 4-Pyrrolidino-pyridin, unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffschutz, in 200 ml abs. THF 72 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt und vorsichtig auf $\text{pH} \approx 5$ mit HCl angesäuert. Es wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Phasen öfters mit 5%iger Essigsäure und dann mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther versetzt und vom Unlöslichen abfiltriert. Das ätherlösliche Öl wird mit Hexan ausgefällt. Man erhält so ein farbloses Öl mit 55 % Ausbeute.

IR (Film): 3700-2400 (breit, OH), 1725 (COOR), 1700 (COOH), 1610 (arom.), 1260, 1130, 1030 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$: 1,2 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,4-1,9 (m, 6H, CH_2), 3,9 (s, breit, 9H, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{-COO}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4,6-5,1 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5,15 (s, 2H, OCH_2O), 6,6 (s, 2H, arom.), 7,4 (s, 5H, OCH_2O).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (458,5)

Ber. C 65,49 H 6,60

Gef. C 65,51 H 6,66

4.23. Darstellung von Zearalenon

Arbeitsvorschrift⁷⁾:

Zu 40 mg Zearalenondimethyläther, gelöst in 1 ml abs. CH_2Cl_2 , werden, unter Stickstoffschutz, 0,1 ml einer 10 m BBr_3 -Lösung in CH_2Cl_2 getropft. Nach einer Stunde Rühren bei 20° wird die Reaktionslösung zu einer auf 0° gekühlten NaHCO_3 -Lösung gegeben. Die wäßrige Phase wird mit Äther ausgeschüttelt, die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und, nach Entfernung des Lösungsmittels, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert: Laufmittel Hexan-Aceton = 7:3, R_f : 0,41

Ausbeute: 20 mg $\hat{=}$ 54,4 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 1,37 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1,4-2,9 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 5,02 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 5,67 (m, 1H, Arom.- $\text{CH}=\text{CH}-$), 6,37 (d, AB-System, $J = 2,4$ Hz, 1H, arom.), 6,43 (d, AB-System, $J = 2,4$ Hz, 1H, arom.), 6,69 (m, 1H, Arom.- $\text{CH}=\text{CH}$), 7,01 (dxd, $J = 1,7$ Hz und $J = 8,46$ Hz, 1H, C(4)-OH), 12,10 (s, 1H, C(2)-OH).

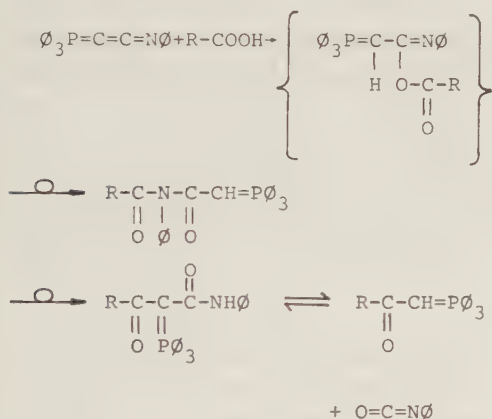
Zuordnung nach Lit. 71).

Smp: 164°

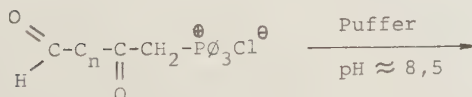
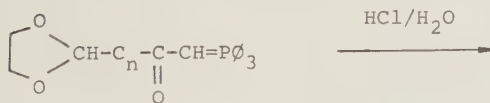
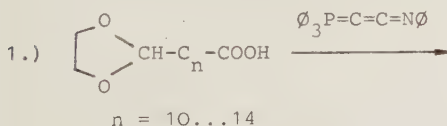
Lit.Smp⁶⁾: 164° - 165°

5. Zusammenfassung

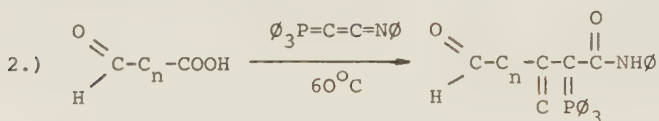
Die vorliegende Arbeit beschreibt eine neue Synthese makrocyclischer Ketone, die eine intramolekulare Wittig-Reaktion enthält. Es werden dabei Acyl-Ylide benötigt, die man aus der Reaktion zwischen N-Phenyl-Keteniminyliden-triphenylphosphan und Carbonsäuren erhält. Während dieser Reaktion werden zwei Umlagerungen durchlaufen.



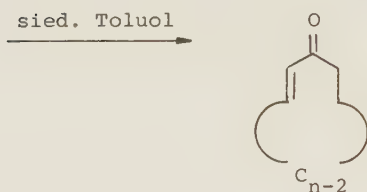
Daraus und aus der Eigenschaft des kumulierten Ylides vorrangig mit Carbonsäuren zu reagieren, bieten sich zwei Möglichkeiten zur Durchführung an:



Die dargestellten Aldehyd-Phosphoniumsalze werden langsam über einen Zeitraum von mehreren Tagen, unter kräftigem Rühren, zu einer Suspension eines wäßrigen Puffers, pH $\approx$ 8,5, und Toluol getropft.



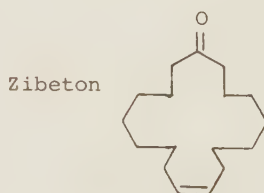
$n = 10 \dots 14$



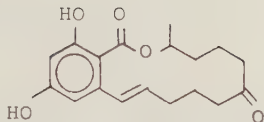
Bei dieser Möglichkeit werden die Aldehyd-Acyl-(N-phenyl-carbamoyl)-Ylide langsam, über einen Zeitraum von mehreren Tagen, zu einer siedenden Toluol-Lösung getropft.

In beiden Möglichkeiten nimmt die Ausbeute vom 13-Ring zum 17-Ring zu, wobei durchschnittlich die Ausbeute im 2. Fall um 10 % höher liegt.

Als Anwendung der neuen Synthesemethode wurden drei Naturstoffe, nämlich



und Zearalenon



erfolgreich und in guten Ausbeuten synthetisiert.

Bei Versuchen zur Synthese von zwei weiteren Naturstoffen, Curvularin und Resorcylicid, wurden die Grenzen der Synthesemöglichkeit erreicht: die beiden Naturstoffe enthalten einen 12-Ring, der sich, wegen zusätzlicher sterischer Hinderung, nicht mehr ausbildete.

Mit der neuen Methode lassen sich somit makrocyclische Ketone ab Ringgröße 13 darstellen, wobei die obere Grenze bis Ringgröße 17 (erfolgreich) erreicht wurde.

Größere Ringgrößen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

6. Literaturverzeichnis

- 1) E. Horn, Parfum, Wilhelm Goldmann Verlag, München.
- 2) L. Ruzicka, Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes. VII. Über die Konstitution des Muscons. Helv. chim. Acta 9, 715 (1926).
- 3) L. Ruzicka, Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes. I. Über die Konstitution des Zibetons. Helv. chim. Acta 9, 230 (1926).
- 4) M. Stob, R. S. Baldwin, Nature, Lond. 196, 1318 (1962).
- 5) W. H. Urry, H. L. Wehrmeister, Tetrahedron Letters 3109 (1966).
- 6) D. Taub, N. N. Girotra, R. D. Hoffsommer, Tetrahedron 24, 2443 (1968).
- 7) I. Vlattas, J. Org. Chem. 33, 4176 (1968).
- 8) S. Masamune, J. Amer. Chem. Soc. 97, 3515 (1975).
- 9) T. Takahashi, J. Amer. Chem. Soc. 101, 5072 (1979).
- 10) T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, Tetrahedron Letters 1363 (1981).
- 11) O. C. Musgrave, J. Chem. Soc., 4301 (1956).
- 12) A. J. Birch, O. C. Musgrave, J. Chem. Soc., 3146 (1959).
- 13) H. D. Munro, O. C. Musgrave, J. Chem. Soc., 947 (1967).
- 14) S. Hyeon, A. Ozaki, Agr. Biol. Chem., 40 (8), 1663 (1976).

- 15) H. Oyama, T. Sassa, Agr. Biol. Chem., 42 (12), 2407 (1978).
- 16) H. J. Bestmann, G. Schade, G. Schmid, Chem. Ber. 118, 2635 (1985).
- 17) F. Ramirez, J. org. Chemistry 22, 41 (1957).
- 18) G. Schade, Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1982.
- 19) S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, Angew. Chem. 89, 602 (1977).
- 20) H. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, N. A. Petasis, J. Org. Chem. 44, 4011 (1979).
- 21) R. Kanazawa, T. Tokoroyama, Synthesis 1976, 526.
- 22) H. J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky, Chem. Ber. 109, 1694 (1976).
- 23) K. H. Koschatzky, Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1979.
- 24) G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 580, 44 (1953).
- 25) H. J. Bestmann, Pure and Appl. Chem. 51, 515 (1979).
- 26) H. J. Bestmann, O. Vostrowsky, Topics in Current Chem. 109, 85 (1983).
- 27) H. J. Bestmann, Pure and Appl. Chem. 52, 771 (1980).
- 28) F. H. Westheimer, Accounts Chem. Res. 1, 70 (1968).
- 29) G. Büchi, H. Wüest, Helv. chim. Acta 62, 2661 (1979).

- 30) P. Chuit, J. Hausser, Helv. chim. Acta 12, 463 (1929).
- 31) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, J. Org. Chem. 42, 3180 (1977).
- 32) S. Danishefsky, Chardy, J. Amer. Chem. Soc. 101, 7004 (1979).
- 33) a) Lit. 34;
b) P. Fritsch, Liebigs Ann. Chem. 96, 344 (1897).
- 34) H. Brockmann, F. Kluge, H. Muxfeldt, Chem. Ber. 90, 2313 (1957).
- 35) C. Schöpf, I. Jäckh, G. Mayer, H. Perrey, Liebigs Ann. Chem. 544, 77 (1940).
- 36) A. Hassner, V. Alexanian, Tetrahedron Letters 4475 (1978).
- 37) Wegscheider, Glogau, Monatshefte für Chemie 24, 948.
- 38) V. Jäger, in: Houben-Weyl, Bd. V2a, 135, Thieme-Verlag, Stuttgart 1977.
- 39) N. Gibman, B. Holland, Synthetic Communications 4, 199 (1974).
- 40) A. Roedig, in: Houben-Weyl, Bd. VIII, 541, Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.
- 41) T. A. Bryson, T. M. Dolak, Org. Synth. Vol. 57, 62 (1977).
- 42) H. Kessler, O. Liesche, R. F. Müller, Chem. Ber. 49, 2710 (1916).
- 43) T. M. Cresp, M. V. Sargent, P. Vogel, J. Chem. Soc. Perkin I, 37 (1974).

- 44) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Aufl., S. 363, Berlin 1976.
- 45) M. Balfe, J. Kenyon, R. Wicks, J. Chem. Soc. 1946, 807.
- 46) G. Höfle, W. Steglich, Synthesis 1972, 619.
- 47) G. Schmid, Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1974.
- 48) H. J. Bestmann, G. Schade, G. Schmid, Angew. Chem. 92, 856 (1980).
- 49) Britton, Robinson, J. Chem. Soc. London 931, 1456.
- 50) G. Bolliger, C. Tamm, Helv. chim. Acta 55, 3030 (1972).
- 51) U. Schmidt, P. Graven, Liebigs Ann. Chem. 656, 97 (1962).
- 52) R. A. Wohl, Synthesis 1974, 38.
- 53) W. L. Roelofs, A. Comeau, Science 174, 297 (1971).
- 54) Y. Tamaki, H. Noguchi, T. Yushima, Appl. Entomol. Zool. 6, 139 (1971).
- 55) J. V. Rodin, R. M. Silverstein, Science 165, 904 (1969).
- 56) Laurent, Annales de Chimie et de Physique (2) 65, 299.
- 57) G. Komppa, Chem. Ber. 34, 897 (1901).
- 58) H. J. Bestmann, O. Vostrowsky, H. Paulus, Tetrahedron Letters 121 (1977).

- 59) A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp, Liebigs Ann. Chem. 658, 39 (1962).
- 60) A. Butenandt, E. Hecker, Angew. Chem. 73, 349 (1961).
- 61) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Aufl., S. 490, Berlin 1976.
- 62) S. Motoki, S. Satsumabayashi, H. Kusano, Bull. Chem. Soc. Japan 38 (6), 922 (1965) (Eng.).
- 63) I. Vlattas (Ciba-Geigy-Corp.) U.S. pat. 4, 041, 047.
- 64) E. Späth, T. Meinhard, Chem. Ber. 76, 511 (1943).
- 65) I. Heilbron, E. Jones, M. Julia, J. Chem. Soc. 1430 (1949).
- 66) J. Banville, P. Brassard, J. Chem. Soc. Perkin I, 1852 (1976).
- 67) M. Fink, H. Gaier, H. Gerlach, Helv. chim. Acta 65, 2563 (1982).
- 68) H. Henecka, in: Houben-Weyl, Bd. VIII, S. 421, Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.
- 69) T. Takahashi, T. Nagashima, M. Ikeda, J. Tsuji, Tetrahedron Letters, 4361 (1982).
- 70) G. Graves, R. Adams, J. Amer. Chem. Soc. 45, 2453 (1923).
- 71) G. Bolliger, Ch. Tamm, Helv. chim. Acta 55, 3030 (1972).
- 72) T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, Tetrahedron Letters, 1363 (1982).

Meinem sehr verehrten und hochgeschätzten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. J. Bestmann, möchte ich an dieser Stelle für sein stetiges und großes Interesse an dieser Arbeit und Unterstützung durch wertvolle Ratschläge herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn H. Tominski, der während seiner Lehrzeit unter meiner Aufsicht äußerst sorgfältig gearbeitet hat. Weiterhin danke ich auch Herrn Dipl.-Chem. B. Döhla und Herrn Dipl.-Chem. R. Riemer für ihre kameradschaftliche Unterstützung,
Frau R. Schmidt, für die Elementaranalysen,
Herrn J. Güntner für die Aufnahme der Massenspektren,
und allen Angehörigen des Institutes für Organische Chemie.

Lebenslauf

Harry Lütke

Geboren: 19.10.54 in Nürnberg

Eltern: Harald Lütke, Postbeamter a.D.,
Magda Lütke, geb. Czock

Volksschule: 1961 - 1965 Panierssschule in Nürnberg

Gymnasium: 1965 - 1974 Hans-Sachs-Gymnasium in Nürnberg

Bundeswehr: 1974 - 1975

Studienbeginn: Wintersemester 1975 an der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Diplomchemiker-
vorprüfung: Juli 1978

Diplomchemiker-
hauptprüfung: Juni 1981

Diplomarbeit: August 1981 - Juli 1982 bei
Prof. Dr. H. J. Bestmann

Dissertation: September 1982 - August 1985 bei
Prof. Dr. H. J. Bestmann



Druck: City Druck

Eberhardshofstr. 17, Tel. (0911) 26 67 08, 8500 Nürnberg 80